

**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID**  
**FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS**  
**Departamento de Química Orgánica**



**TESIS DOCTORAL**

**Síntesis, estructura y reactividad de picobencida**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR  
PRESENTADA POR

**María Josefa Rodríguez Yunta**

**Madrid, 2015**

TP  
1984  
026

María Josefa Rodríguez Yunta



X-53-044194-1

SINTESIS, ESTRUCTURA Y REACTIVIDAD DE DERIVADOS DE PICOBENCIDA

Departamento de Química Orgánica  
Facultad de Ciencias Químicas  
Universidad Complutense de Madrid  
1984



BIPLICTEC

Colección Tesis Doctorales. Nº 26/84

© María Josefa Rodríguez Yunta  
Edita e imprime la Editorial de la Universidad  
Complutense de Madrid. Servicio de Reprografía  
Noviciado, 3 Madrid-8  
Madrid, 1984  
Xerox 9200 XB 480  
Depósito Legal: M-3292-1984

MARIA JOSEFA RODRIGUEZ YUNTA

SINTESIS, ESTRUCTURA Y REACTIVIDAD  
DE DERIVADOS DE PICOBENCIDA.

Director: Dr.D. Miguel Fernández Braña  
Profesor Adjunto de Teoría de  
las Reacciones Orgánicas.

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID  
Facultad de Ciencias Químicas  
Departamento de Química Orgánica.

Año 1982

81



Este trabajo se ha realizado en el Departamento de Química Orgánica de la Facultad de Ciencias Químicas de la Universidad Complutense de Madrid.

El tema fue propuesto y dirigido por el Prof. Dr. D. Miguel Fernández Braña, a quien deseo expresar mi más sincero agradecimiento.

Hago extensivo éste a los Profs. Drs. D. Rafael Pérez Alvarez-Ossorio y D. José Luis Soto Cámara, por su acogida en el Departamento de Química Orgánica, y al Dr. D. Enrique González por la realización de los espectros RMN de 90 MHz.

Finalmente deseo agradecer al Departamento de Farmacología de Laboratorios Made, la realización de los ensayos biológicos, y al Ministerio de Educación y Ciencia por la beca de Formación del Personal Investigador, y a todos aquéllos que, de una manera u otra, han contribuido a la realización de este trabajo.



# III

## INDICE

I	INTRODUCCION.....	1
II	ANTECEDENTES BIBLIOGRAFICOS.....	6
II.1	El método de la manipulación molecular.....	7
II.2	Reactividad general de N-óxidos de piridina....	18
II.3	Reacción de N-óxidos aromáticos con nucleófilos en presencia de agentes acilantes.....	20
II.3.1	Tioles.....	20
II.3.2	Metilenos activos.....	28
II.4	Reacción del N-óxido de la N-(4-piridilmetil)- 3,5-dimetilbenzamida con anhídrido acético a - 100°C.....	33
II.5	Reactividad de la N-[( $\alpha$ -acetoxi)-4-piridilmetil] 3,5-dimetilbenzamida.....	35
II.6	Reacción de N-óxidos aromáticos con dipolarófi- los.....	38
II.7	Reactividad del cloruro de nitrosilo.....	41
III	DISCUSION DE RESULTADOS.....	49
III.1	Síntesis de amidas y sus N-óxidos.....	49
III.2	Síntesis de N-[( $\alpha$ -acetoxi)-4-piridilmetil]-3,5- dimetilbenzamida y N-etil-N-[( $\alpha$ -acetoxi)-4-piri]	



# IV

	dilmetil]-3,5-dimetilbenzamida.....	51
III.3	Síntesis del cloruro de N-bencil-4-[(3,5-dimetilbenzoilamino)-metil]-piridinio.....	52
III.4	Reacción del N-óxido de la N-(4-piridilmetil)-3,5-dimetilbenzamida con tioles.....	52
III.5	Reacción de la N-(4-piridilmetil)-3,5-dimetilbenzamida y la N-[( $\alpha$ -acetoxi)-4-piridilmetil]-3,5-dimetilbenzamida con aminas.....	61
III.6	Reacción del N-óxido de la N-(4-piridilmetil)-3,5-dimetilbenzamida con grupos metileno activos y anhídrido acético.....	63
III.6.1	Malononitrilo.....	63
III.6.2	Malonato de dietilo.....	66
III.6.3	Fenilacetato de etilo.....	70
III.6.4	Ácidos 5-alquilbarbitúricos.....	71
III.6.5	Ácido hipúrico.....	73
III.7	Reacción del N-óxido de la N-(4-piridilmetil)-3,5-dimetilbenzamida con isocianatos.....	76
III.8	Reacción de N-(piridilmetil)-benzamidias con cloruro de nitrosilo.....	78
III.9	Nitración del N-óxido de la N-(4-piridilmetil)-3,5-dimetilbenzamida.....	80
III.10	Reacción de N-óxidos de N-(piridilmetil)-3,5-dimetilbenzamidias con sulfato de dimetilo y cianuro potásico.....	82
III.11	Reacción de la N-(4-piridilmetil)-3,5-dimetilbenzamida con oxiclорuro de fósforo y posterior	

	tratamiento con zinc-etanol.....	83
III.12	Reacciones del cloruro de N-bencil-4-[(3,5-dimetilbenzoilamino)-metil]-piridinio.....	83
IV	PARTE EXPERIMENTAL.....	87
IV.1	Síntesis de N-(piridilmetil)-benzamidass.....	88
IV.1.1	Métodos generales.....	88
IV.1.2	N-(4-piridilmetil)-3,5-dimetilbenzamida.....	89
IV.1.3	N-(3-piridilemtil)-3,5-dimetilbenzamida.....	90
IV.1.4	N-(2-piridilmetil)-3,5-dimetilbenzamida.....	90
IV.1.5	N-(4-piridilmetil)-2-metilbanzamida....	91
IV.1.6	N-(4-piridilmetil)-3-metilbenzamida....	91
IV.1.7	N-(4-piridilmetil)-4-metilbenzamida....	92
IV.1.8	N-etil-N-(4-piridilmetil)-3,5-dimetilbenzamida.....	92
IV.2	Síntesis de N-óxidos de N-(piridilmetil)-3,5-dimetilbenzamidass.....	93
IV.2.1	Método general.....	93
IV.2.2	N-óxido de la N-(4-piridilmetil)-3,5-dimetilbenzamida.....	94
IV.2.3	N-óxido de la N-(3-piridilmetil)-3,5-dimetilbenzamida.....	94
IV.2.4	N-óxido de la N-etil-N-(4-piridilmetil)-3,5-dimetilbenzamida.....	95
IV.3	Síntesis de la N-[( $\alpha$ -acetoxi)-4-piridilmetil]-3,5-dimetilbenzamida.....	95

# VI

IV.4	Síntesis de la N-etil-N-[( $\alpha$ -acetoxi)-4-piridil- metil]-3,5-dimetilbenzamida.....	96
IV.5	Síntesis del cloruro de N-bencil-4-[(3,5-dime-- tilbenzoilamino)-metil]-piridinio.....	97
IV.6	Reacción del N-óxido de la N-(4-piridilmetil)-- 3,5-dimetilbenzamida con tioles .....	98
IV.6.1	Método general.....	98
IV.6.2	Sulfuro de [(3,5-dimetilbenzoilamino)(4 piridil)]-metil-etilo.....	99
IV.6.3	Sulfuro de [(3,5-dimetilbenzoilamino)(4 piridil)]-metil-isopropilo.....	100
IV.6.4	Sulfuro de [(3,5-dimetilbenzoilamino)(4 piridil)]-metil-tercbutilo.....	100
IV.6.5	Sulfuro de [1,2-di-(3,5-dimetilbenzoil- amino)-1,2-di-(4-piridil)]-etil-n-buti- lo.....	101
IV.7	Reacción de la N-[( $\alpha$ -acetoxi)-4-piridilmetil]-- 3,5-dimetilbenzamida con tercbutiltiol.....	102
IV.8	Reacción del la N-etil-N-[( $\alpha$ -acetoxi)-4-piridil metil]-3,5-dimetilbenzamida con etanol absoluto	102
IV.9	Tratamiento de N-[( $\alpha$ -acetoxi)-4-piridilmetil]-- 3,5-dimetilbenzamida con bases.....	103
IV.10	Reacción del N-óxido de la N-(3-piridilmetil)-- 3,5-dimetilbenzamida con tercbutiltiol.....	104
IV.11	Hidrólisis del sulfuro de [1,2-di-(3,5-dimetil- benzoilamino)-1,2-di-(4-piridil)]-etil-n-butilo	105
IV.12	Reacción de la N-[( $\alpha$ -acetoxi)-4-piridilmetil]--	

# VII

	3,5-dimetilbenzamida con tercbutanol.....	106
IV.13	Reacción de la N-(4-piridilmetil)-3,5-dimetil-- benzamida con amiduro sódico.....	107
IV.14	Reacción de la N-[( $\alpha$ -acetoxi)-4-piridilmetil]-- 3,5-dimetilbenzamida con aminas.....	108
IV.15	Reacción de la N-[( $\alpha$ -acetoxi)-4-piridilmetil]-- 3,5-dimetilbenzamida con hidrazina.....	108
IV.16	Reacción de la N-[( $\alpha$ -acetoxi)-4-piridilmetil]-- 3,5-dimetilbanzamida con cianamida.....	109
IV.17	Reacción del N-óxido de la N-(4-piridilmetil)-- 3,5-dimetilbanzamida con malononitrilo y anhí-- drido acético.....	110
IV.18	Reacción de la N-[( $\alpha$ -acetoxi)-4-piridilmetil]-- 3,5-dimetilbenzamida con malononitrilo.....	111
IV.19	Reacción del N-óxido de la N-(4-piridilmetil)-- 3,5-dimetilbenzamida con malonato de dietilo y anhídrido acético.....	112
IV.20	Reacción de la N-[( $\alpha$ -acetoxi)-4-piridilmetil]-- 3,5-dimetilbenzamida con malonato de dietilo...	113
IV.21	Reacción del 2-carbetoxi-3-(3,5-dimetilbenzoil- amino)-3-(4-piridil)-propanoato de etilo con hi- dróxido amónico.....	114
IV.22	Reacción del 2-carbetoxi-3-(3,5-dimetilbenzoil- amino)-3-(4-piridil)-propanoato de etilo con -- benzilamina.....	116
IV.23	Reacción del 2-carbetoxi-3-(3,5-dimetilbenzoil- amino)-3-(4-piridil)-propanoato de etilo con --	

## VIII

	urea.....	118
IV.24	Reacción del N-óxido de la N-(4-piridilmetil)-- 3,5-dimetilbenzamida con fenilacetato de etilo y anhídrido acético.....	118
IV.25	Reacción de N-[( $\alpha$ -acetoxi)-4-piridilmetil]-3,5- dimetilbenzamida con fenilacetato de etilo.....	119
IV.26	Reacción del N-óxido de la N-(4-piridilmetil)-- 3,5-dimetilbenzamida con ácidos 5-alquilbarbitú- ricos y anhídrido acético.....	120
IV.26.1	Método general.....	120
IV.26.2	Acido 5-metil-5-[(3,5-dimetilbenzoila- mino)(4-piridil)-metil]-barbitúrico...	121
IV.26.3	Acido 5-etil-5-[(3,5-dimetilbenzoila-- mino)(4-piridil)-metil]-barbitúrico...	121
IV.26.4	Acido 5-n-propil-5-[(3,5-dimetilben--- zoilamino)(4-piridil)-metil]-barbitúri- co.....	122
IV.27	Reacción de la N-[( $\alpha$ -acetoxi)-4-piridilmetil]-- 3,5-dimetilbenzamida con ácido barbitúrico.....	122
IV.28	Reacción del N-óxido de la N-(4-piridilmetil)-- 3,5-dimetilbenzamida con ácido hipúrico y anhí- drido acético.....	123
IV.29	Reacción de la N-[( $\alpha$ -acetoxi)-4-piridilmetil]-- 3,5-dimetilbenzamida con 2-fenil-5-oxazolona...	124
IV.30	Reducción de la 4-[(3,5-dimetilbenzoilamino)(4- piridil)]-metilén-2-fenil-5-oxazolona con hidró- geno.....	126

## IX

IV.31	Hidrólisis de la 4-[(3,5-dimetilbenzoilamino)(4-piridil)]-metilén-2-fenil-5-oxazolona con ácido yodhídrico y fósforo rojo.....	127
IV.32	Reacción del N-óxido de la N-(4-piridilmetil)-3,5-dimetilbenzamida con isocianato de $\alpha$ -naftilo.....	128
IV.33	Reacción de N-(4-piridilmetil)-benzamidias con -cloruro de nitrosilo.....	129
IV.33.1	Método general.....	129
IV.33.2	5-(3,5-dimetilfenil)-3-(4-piridil)-1,2-4-oxadiazol.....	130
IV.33.3	5-(4-metilfenil)-3-(4-piridil)-1,2,4--oxadiazol.....	130
IV.33.4	5-(3-metilfenil)-3-(4-piridil)-1,2,4--oxadiazol.....	131
IV.33.5	5-(2-metilfenil)-3-(4-piridil)-1,2,4--oxadiazol.....	131
IV.34	Reacción de N-(3-piridilmetil)- y N-(2-piridilmetil)-3,5-dimetilbenzamida con cloruro de nitrosilo.....	132
IV.35	Reacción de la N-[( $\alpha$ -acetoxi)-4-piridilmetil]-3,5-dimetilbenzamida con cloruro de nitrosilo..	133
IV.36	Nitración del N-óxido de la N-(4-piridilmetil)-3,5-dimetilbenzamida.....	133
IV.37	Reacción de N-óxidos de N-(piridilmetil)-3,5-dimetilbenzamidias con sulfato de dimetilo y cianuro potásico.....	134

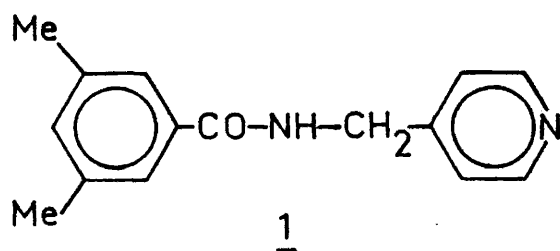
x

IV.37.1	Método general.....	134
IV.37.2	N-[(2-ciano)-4-piridilmetil]-3,5-dimetilbenzamida.....	135
IV.37.3	N-[(2-ciano)-3-piridilmetil]-3,5-dimetilbenzamida.....	136
IV.37.4	N-[(5-ciano)-3-piridilmetil]-3,5-dimetilbenzamida.....	137
IV.38	Reacción de la N-[ $\alpha$ -acetoxi]-4-piridilmetil]-3,5-dimetilbenzamida con cianuro potásico.....	137
IV.39	Reacción de N-(4-piridilmetil)-3,5-dimetilbenzamida con oxiclورو de fósforo y posterior tratamiento con zinc-etanol.....	138
IV.40	Reacción del cloruro de N-bencil-4-[(3,5-dimetilbenzoilamino)-metil]-piridinio con etóxido sódico.....	130
IV.41	Reducción del cloruro de N-bencil-4-[(3,5-dimetilbenzoilamino)-metil]-piridinio con borohidruro sódico.....	140
V	CONCLUSIONES.....	142
VI	BIBLIOGRAFIA.....	151

I.- INTRODUCCION



La N-(4-pidilmetil)-3,5-dimetilbenzamida (Picobencida, 1), sintetizada en 1972 por Braña y col.<sup>(1)</sup>, es un compuesto que mimetiza parcialmente las propiedades farmacológicas de los neurolepticos, tales como la reducción de la motilidad espontánea -llegando incluso hasta la inmovilización cataleptica-, potenciación de la acción de los barbitúricos y de los analgésicos cen-



trales, actividad hipotermizante, acción adrenolítica central y periférica, etc. Este hecho, unido a su rápida farmacocinética <sup>(2)</sup> y escasa actividad antidopaminérgica, ha motivado la selección de este compuesto para neuroleptoanalgesia.

Adicionalmente, la Picobencida presenta los siguientes efectos en el espectro farmacológico: antiespasmódico frente a histamina, acetilcolina y cloruro de bario, anticonvulsivante dé-

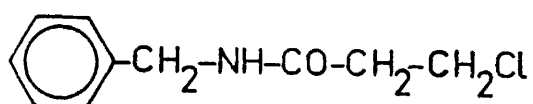
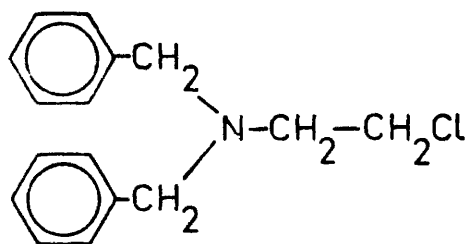
bil frente al electrochoque, antiinflamatorio algo menor que la dexametasona, estabilizador de membrana, que justifica la acción antiarrítmica y anestésica local, y disminuidor del consumo de oxígeno tanto en animal completo como en cortes cerebrales<sup>(3-6)</sup>.

En la presente memoria se estudia la síntesis de nuevos derivados de la Picobencida, con el fin de conocer los efectos que producen en las diversas actividades de la misma, las modificaciones de su estructura -siguiendo el método de las manipulaciones moleculares-, en la búsqueda de una mayor potenciación y selectividad de los efectos colaterales de interés terapéutico.

En primer lugar, se han buscado como sustituyentes de la molécula, diversos farmacóforos reseñados en la literatura como poseedores de alguna de las actividades que presenta la Picobencida, a fin de potenciar las mismas. Así, se han considerado los siguientes: grupos tioalcóxido, susceptibles de transformarse posteriormente en sulfóxido y sulfona, para potenciar la actividad antiinflamatoria<sup>(7)</sup>; grupos amino, para potenciar las actividades neuromoduladora y analgésica<sup>(8)</sup>; grupos éster y amida primaria, ya que suelen ser activos a nivel del sistema nervioso central los primeros<sup>(8)</sup> y analgésicos los segundos<sup>(8)</sup>; y el grupo  $\text{CONHCH}_2\text{Ph}$ , por analogía con el antiepiléptico beclamida, 2,<sup>(9)</sup> y con la dibenammina, 3, que es hipotensora y adrenolítica<sup>(10)</sup>.

Así mismo, se han considerado también algunos farmacóforos que pudieran promover nuevas actividades en el espectro farmacológico de la Picobencida, como son el grupo ciano o el nitro.

La mezcla de dos o más compuestos activos se ha usado desde siempre, ya que, si existe efecto sinérgico, da lugar a una actividad mayor que la de cada uno por separado. Basándose en esto,

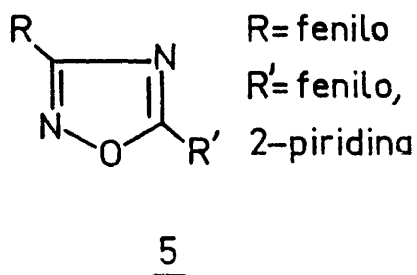
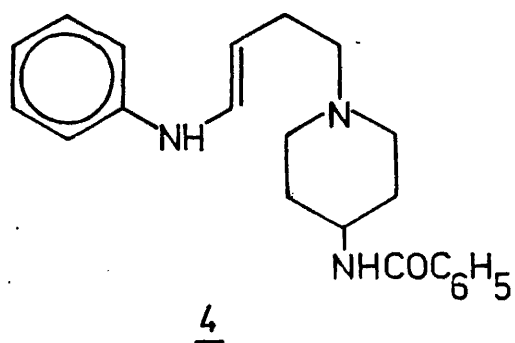
23

la manipulación molecular postula la unión de dos fármacos en una sola molécula, como medio de sumar sus actividades potenciándolas al mismo tiempo. Siguiendo esta idea, se pensó unir moléculas de ácidos barbitúricos a la de la Picobencida, ya que potencia la actividad de los mismos.

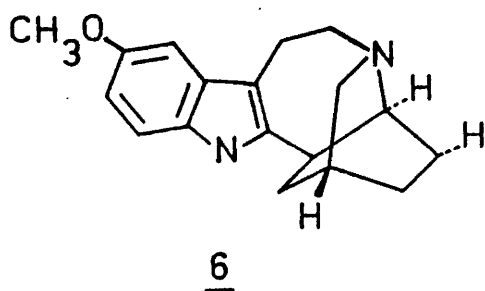
Por último, se intentó la transformación de la molécula de Picobencida de forma que se asemejara a otras estructuras de actividad farmacológica conocida. Entre éstas se encuentran el anillo de 4-pirimidinona, que presenta algunas analogías con la indoramina, 4, bloqueador  $\alpha$ -adrenérgico<sup>(11)</sup>, o los 1,2,4-oxadiazoles, que mimetizan la estructura de otros oxadiazoles con sustituyentes aromáticos en las posiciones 3 y 5, 5, y que presentan, entre otras, propiedades antiinflamatorias y sedantes<sup>(12,13)</sup>.

También se intentó obtener un análogo del alcaloide ibogaína, 6, activo al nivel de los sistemas nervioso central y cardiovascular<sup>(14)</sup>, a partir de la dihidropiridina derivada de la Pi-

5



cobencida, por un método análogo al descrito por Büchi y col.<sup>(15)</sup>



Los sustratos utilizados en este estudio han sido la propia Picobencida y su principal metabolito, el N-óxido<sup>(2)</sup>, ya que es sobradamente conocida la versatilidad de este tipo de compuestos<sup>(16)</sup>, así como la N-[(α-acetoxi)-4-piridilmetil]-3,5-dimetilbenzamida, que ha demostrado ser el intermedio de muchas de las reacciones llevadas a cabo.

## II.- ANTECEDENTES BIBLIOGRAFICOS

## II.1 EL METODO DE LA MANIPULACION MOLECULAR

Uno de los métodos más usados en el desarrollo de nuevos fármacos es el de la manipulación molecular. Dado que la respuesta a la acción de un determinado fármaco depende de la estructura del mismo<sup>(17)</sup>, este método se basa en el hecho de que las variaciones estructurales de una molécula llevan consigo nuevas propiedades físicas, y alteran la reactividad de la misma, lo cual puede ser causa de cambios en la absorción y distribución de un fármaco en las células y los tejidos, en su acceso al compartimiento diana, o en sus vías de metabolismo y eliminación.

La manipulación molecular toma como punto de partida, o cabeza de serie, un compuesto químico que posee una acción biológica conocida y, por medio de modificaciones químicas, modula racionalmente, y con un propósito determinado, la acción del mismo y/o su intensidad.

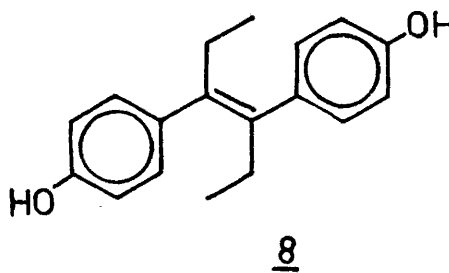
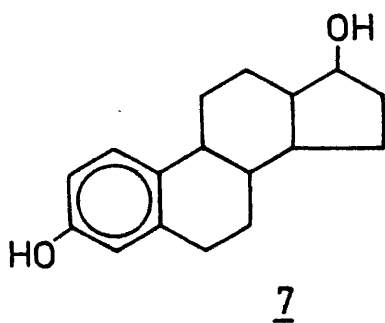
Puede decirse que los principales objetivos de la manipulación molecular en el diseño de fármacos son dos. En primer lugar, la modulación, en el estricto sentido del término, de la acción del cabeza de serie, lo que implica la eliminación de componentes particulares del espectro de acción, o un aumento de la potencia y, en segundo lugar, la modulación de la farmacocinética. Esto puede llevar a la consecución de una relación particular tiempo-respuesta, ya que, a menudo, lo que se intenta es conseguir desarrollar compuestos que, una vez administrados, mantengan los niveles terapéuticos en el organismo durante un largo periodo de

tiempo, sin necesidad de administrar nuevas dosis con demasiada frecuencia.

Los cuatro procedimientos para desarrollar estos aspectos son:

1.- Síntesis de sustitutos de compuestos bioactivos ya existentes.

En este caso se intenta conseguir, por sustituciones químicas en la molécula del compuesto de partida, fármacos de igual actividad pero mayor potencia. Se emplean los llamados "bioisósteros", grupos o sustituyentes isoelectrónicos que son biológicamente equivalentes. Así, por ejemplo, parte de las estructuras cíclicas del estradiol (7) se encuentran sustituidas por otras no cíclicas que las mimetizan, en el dietilestilbestrol (8), que presenta una actividad estrogénica semejante<sup>(18)</sup>.

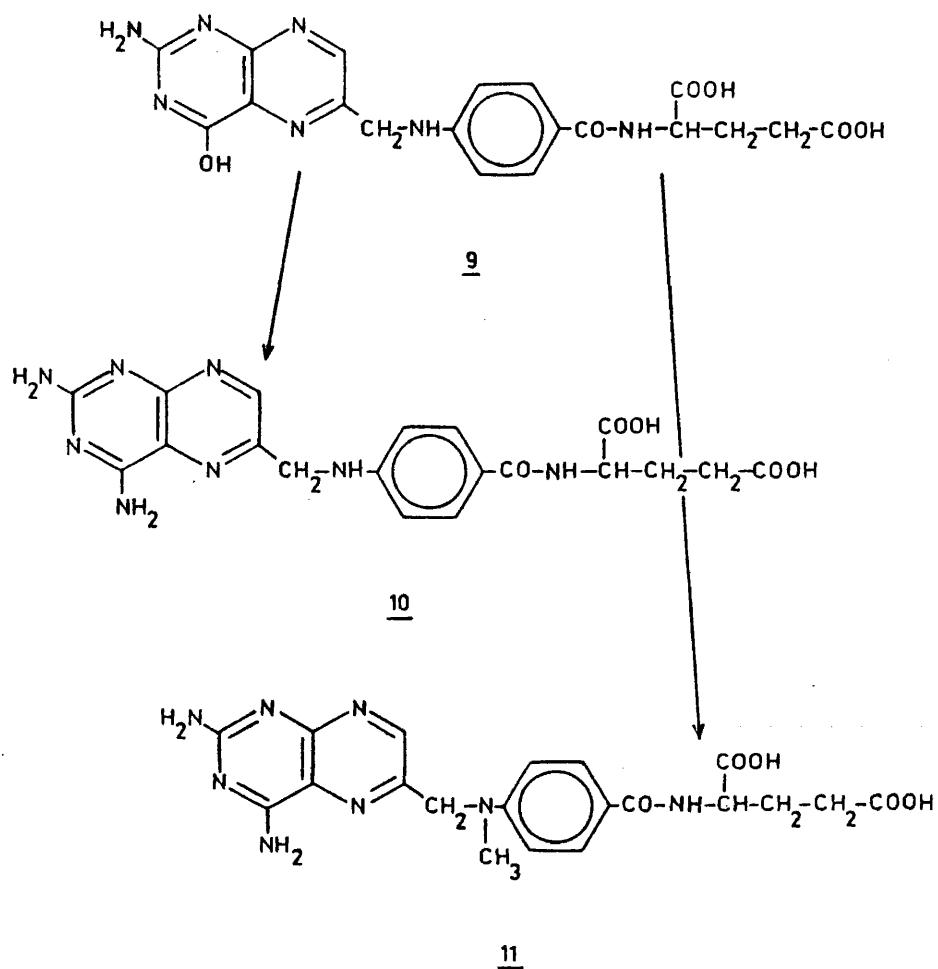


2.- Cambio en el espectro de actividades de los cabezas de serie.

Puede hacerse de distintas formas:

a) Convirtiendo agonistas, que son productos de igual afinidad y con la misma actividad intrínseca, en sus antagonistas específicos, que tienen la misma afinidad, pero con una actividad intrínseca opuesta. Esto suele llevarse a cabo con productos naturales,

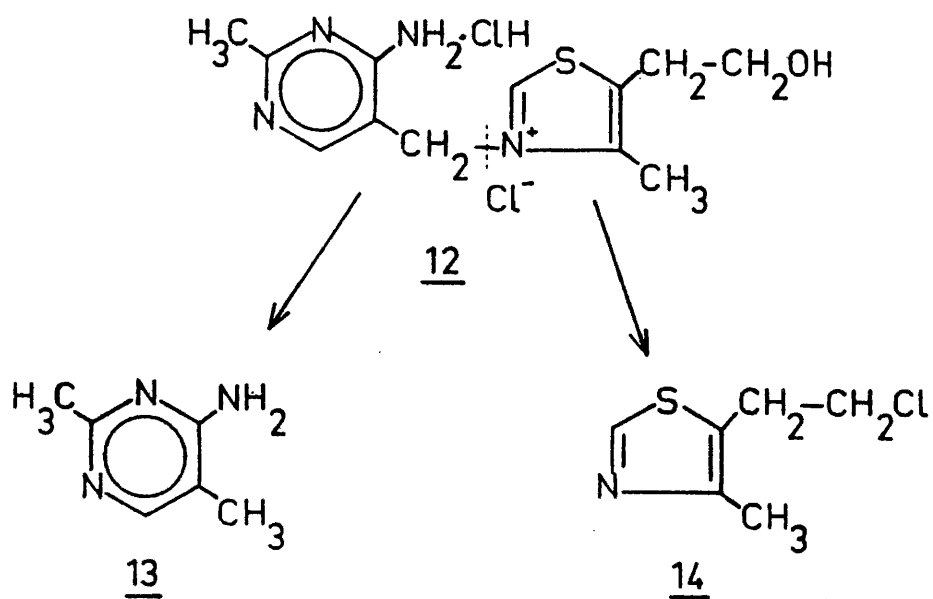
como en el caso del ácido fólico, 9, que se transforma en aminopterina, 10, un anticanceroso inhibidor de la acción de la dihidrofolatorreductasa, que cataliza la transformación del ácido fólico en dihidrofólico; o en metotrexato, 11, otro anticanceroso que inhibe la acción del ácido fólico<sup>(19)</sup>.



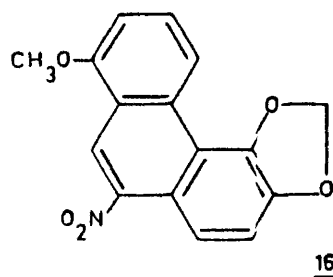
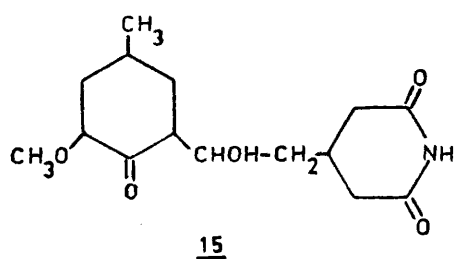
b) Separando componentes particulares del espectro de acción del fármaco en moléculas más sencillas, como es el caso de la vitami-

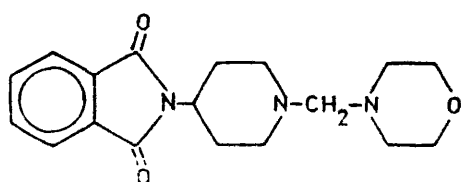
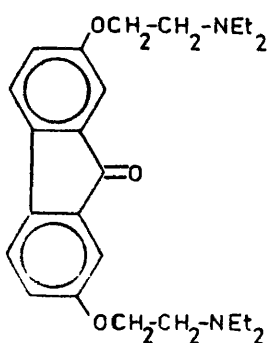


na B<sub>1</sub>, 12, que puede descomponerse en un inhibidor del crecimiento de las bacterias del ácido láctico, 13<sup>(20)</sup>, y un anticonvulsivante, 14<sup>(21)</sup>, el clorotiazol.

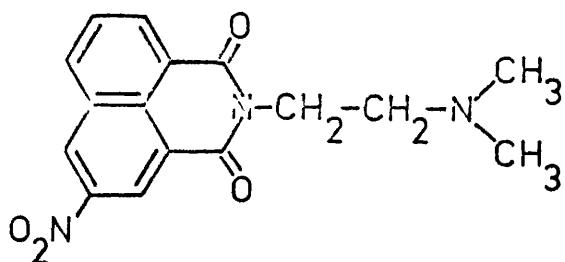


c) Combinando en uno solo las acciones de varios fármacos. Así, por ejemplo, comparando las estructuras de varios anticarcerosos como la cicloheximida, 15, el ácido aristolóchico, 16, el CG-603, 17, y la tirolona, 18,



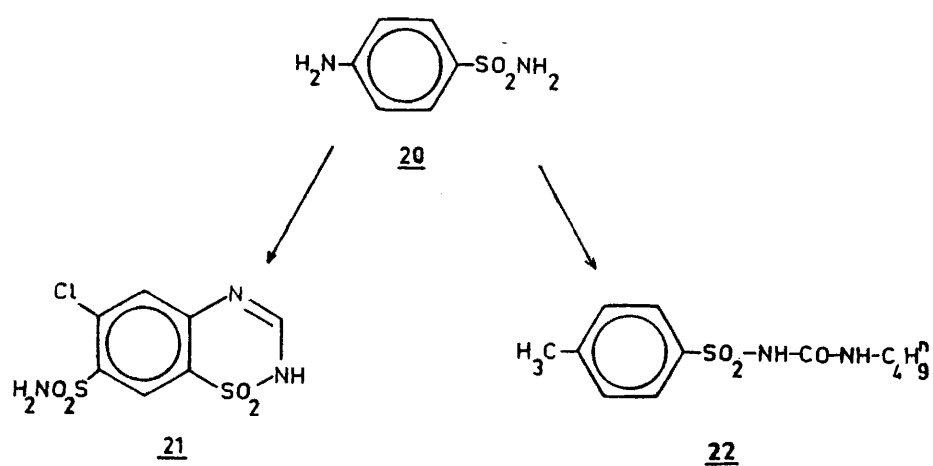
1718

se llegó a la síntesis del mitonafide, 19, anticanceroso más potente que todos los anteriores, y que puede considerarse como la suma de sus partes activas<sup>(22)</sup>.

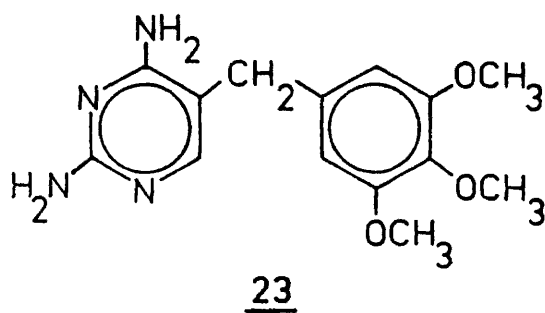
19

d) Eliminando o desarrollando los efectos secundarios de los fármacos, lo que lleva a compuestos con una acción más específica.

Es el caso de las sulfanilamidas 20, que tienen acción bacteriostática y, como efecto secundario, promueven la natriuresis<sup>(23)</sup>. La manipulación molecular, para dar énfasis a esta última, llevó a la síntesis de la tiazida, 21, y otros diuréticos<sup>(24)</sup>. También tienen efecto como disminuidores del nivel de glucosa en sangre y, a partir de esto, se desarrollaron las sulfonilureas hipoglucemiantes<sup>(25)</sup>, como la talbutamida, 22.



e) Haciendo los fármacos selectivos en cuanto a especies, generalmente acompañando a la búsqueda de diferencias en la bioquímica de las especies involucradas. Este es el caso del trimetoprim, 23, que es tóxico para las bacterias, pero no afecta al hígado del mamífero<sup>(26)</sup>.

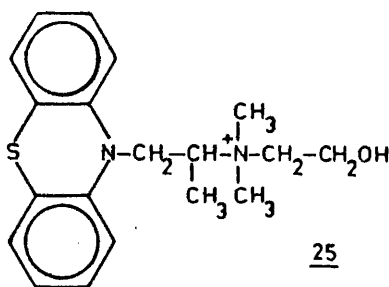
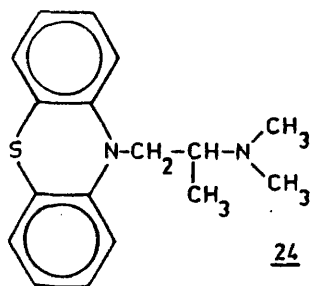


3.- Modificación de la farmacocinética del cabeza de serie, lo cual implica cambios en la disponibilidad biológica del compuesto.

Esto puede lograrse modulando la relación dosis-efecto, la relación tiempo-concentración o bien la distribución del fár-

maco en los distintos compartimientos.

Un ejemplo de esto último lo constituye el caso del Fernergan, 24<sup>(27)</sup>, y el Aprobit, 25<sup>(28)</sup>. El primero de ellos atraviesa la barrera hematoencefálica y produce somnolencia, por lo que se buscó un compuesto muy polar que no pudiera atravesarla, como el aprobit, que no produce sueño.



#### 4.- Modulación del metabolismo del fármaco.

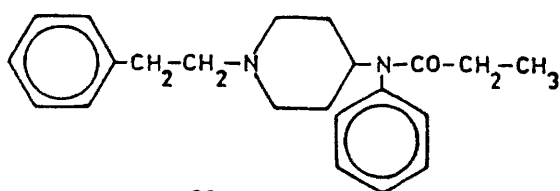
En la búsqueda del control del metabolismo del fármaco, se presta una atención cada vez mayor a aquellas partes de la molécula que son particularmente vulnerables a las enzimas metabolizadoras. La introducción de estos fragmentos vulnerables supone un acortamiento de la vida media del compuesto y, por tanto, el acortamiento de su acción, mientras que la estabilización o protección de las mismas frente al ataque metabólico prolonga la vida media y, por tanto, aumenta la duración de la acción.

Por otra parte, el hecho de que los sistemas enzimáticos que metabolizan los fármacos no se encuentren distribuidos uniformemente en el organismo, ya que puede ocurrir que existan únicamente en un compartimiento especial, o incluso no existan en algunos organismos, puede aprovecharse para conseguir compuestos no activ-

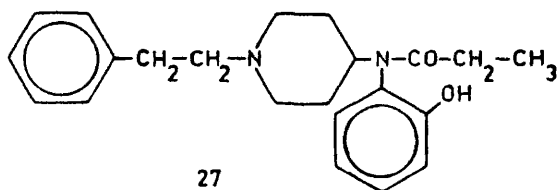
vos en su forma de administración, y que sean activados, bioselectivamente, en el tejido o especie diana, o bien compuestos activos que sean desactivados selectivamente fuera del tejido o especie diana.

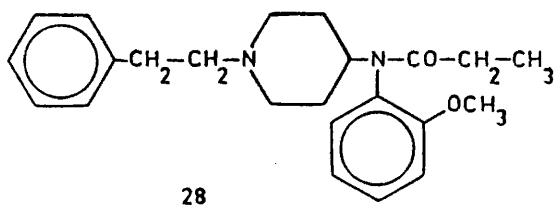
Aparte de la clasificación anterior, los procedimientos seguidos en la manipulación molecular pueden diferenciarse, desde el punto de vista químico, en seis tipos:

1.- Preparación de series de compuestos homólogos, que se obtienen por cambios graduales en la estructura molecular. Por ejemplo, el fentanilo, 26<sup>(29)</sup>, es un analgésico narcótico muy potente.

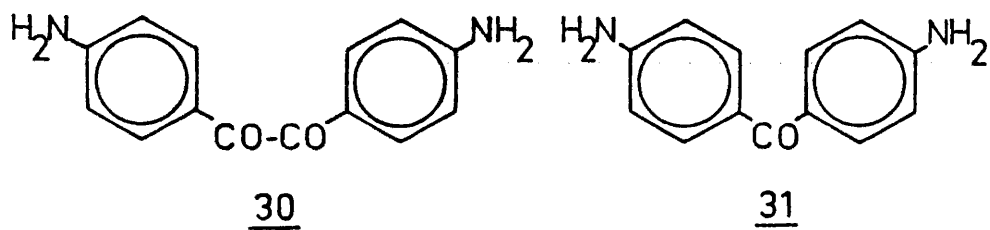
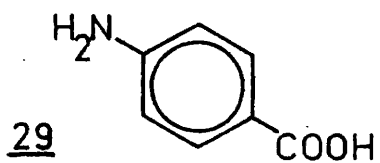
26

Si efectuamos sustituciones en la molécula, la intensidad de la actividad varía. Tomando para el fentanilo el valor 1, tenemos 27 con actividad 0,3 y 28 con actividad 4.

27



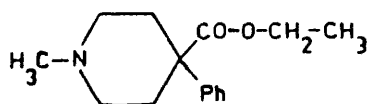
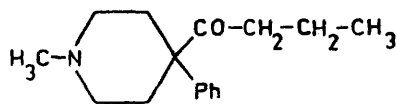
2.- Conversión de productos naturales. Los agonistas pueden transformarse en sus antagonistas competitivos si se eliminan las propiedades del compuesto original que son esenciales para la actividad intrínseca. Por ejemplo, se pueden crear antagonistas por duplicación de la molécula<sup>(30)</sup>. Así, por duplicación de la molécula de ácido p-aminobenzoico 29, se llega a sus antagonistas, p, p'-diaminobencilo, 30, y p, p'-diaminobenzofenona, 31.



3.- Modificaciones químicas guiadas por las constantes fisicoquímicas de los sustituyentes. Basándose en la contribución de determinados sustituyentes a los valores de ciertos parámetros fisico-

químicos, y en datos de relación estructura-actividad, se predicen, por interpolación, los sustituyentes necesarios para lograr la máxima actividad.

4.- Aplicación del principio isostérico. Se obtienen miméticos si se efectúan sustituciones en la molécula que no supongan cambios esenciales en las propiedades fisicoquímicas y, por tanto, tampoco en la actividad biológica. Por ejemplo<sup>(31)</sup>, la meperidina, 32, y el compuesto 33, presentan propiedades análogas como analgésicos centrales.

3233

5.- Resolución de mezclas de estereoisómeros. Aunque no es exactamente una manipulación molecular, nos permite aislar el compuesto más activo, o el de acción más selectiva. Así, por ejemplo, los dextromorfanos que son antitusígenos, no son analgésicos, mientras que los levomorfanos sí lo son<sup>(32)</sup>. En el caso del antihistamínico Polaramine<sup>R</sup>, 34, existe una diferencia de acción entre los isómeros<sup>(33)</sup>.

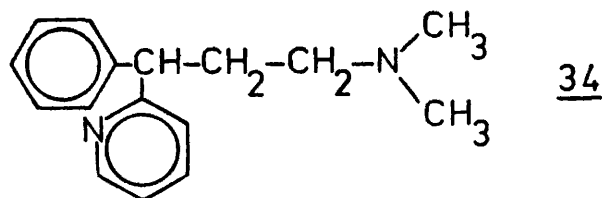
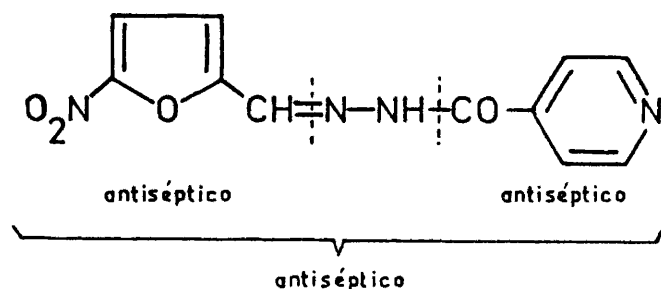
34

Tabla I

Compuesto	Dosis Eficaz <sub>50</sub>	Dosis Letal <sub>50</sub>	Indice Terapéutico
(±)	0,47	680	1446
(+)	0,20	620	3100
(-)	19	450	24

(Datos expresados en mmoles/Kg)

6.- Formación de "compuestos mellizos", que no son más que la unión de dos moléculas de fármaco por un enlace covalente. Puede hacerse uniendo dos moléculas iguales o diferentes por un enlace que se rompe fácilmente dentro del organismo, liberando los compuestos primitivos, con lo que el nuevo fármaco no es sino una forma de transporte de los otros dos, o usando una molécula de fármaco como sustituyente de la otra, para sumar sus actividades. Por ejemplo<sup>(34)</sup>:

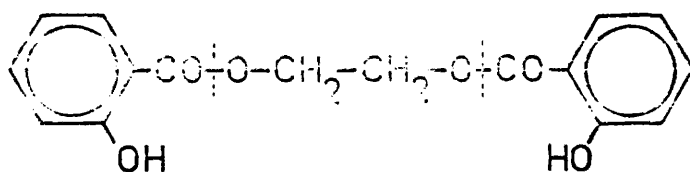


35

La mezcla de dos o más compuestos se ha usado desde siempre porque da lugar, por efecto sinérgico, a una actividad mayor que la de cada uno por separado, lo que justifica el método de unir dos fármacos en una sola molécula en vez de en el preparado comercial.



Por ejemplo, en el primer caso, se pueden unir dos moléculas de salicilato por medio de un puente que permita que el compuesto se hidrolice en el cuerpo, dando el compuesto activo<sup>(35)</sup> como es el caso del Glicilo, 36.



### 36

Ahora se llama a estos compuestos profármacos, y tienen ventajas sobre los originales, lo que justifica su empleo. Idealmente, el profármaco tiene poca o ninguna actividad en sí mismo, con lo que se reducen los efectos secundarios. En este tipo de compuestos, resulta esencial que la liberación del fármaco tenga lugar a una velocidad adecuada para mantener los niveles terapéuticos.

## II.2 REACTIVIDAD GENERAL DE N-OXIDOS DE PIRIDINA<sup>(16, 36, 37)</sup>

Todos los N-óxidos de heterociclos presentan características diferentes a las de sus precursores no oxidados, frente a reactivos electrófilos, nucleófilos y radicálicos, ya que el enlace semipolar Nitrógeno-Oxígeno, modifica las propiedades del sustrato respecto a la orientación y reactividad.

Los N-óxidos de piridina constituyen un grupo importante de compuestos químicos, ya que sufren muchas transformaciones que, o proceden con dificultad, o no proceden en absoluto en los sistemas originales de piridina. Además, una vez completadas las transformaciones deseadas, el grupo N-óxido (si todavía permanece) se puede eliminar en condiciones suaves con gran variedad de reactivos.

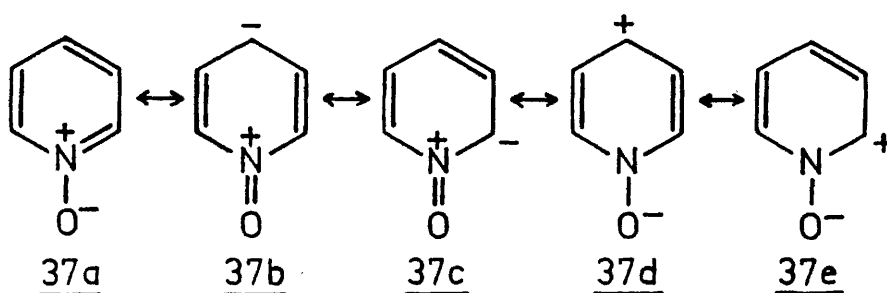
Las transformaciones químicas más afectadas por la presencia del grupo N-óxido son:

- sustituciones en el anillo de piridina, tanto electrófilas como nucleófilas,
- condensación de alquilpiridinas con aldehídos aromáticos,
- funcionalización de grupos alquilo, particularmente en las posiciones 2 y 4,
- y reacciones de transposición de los N-óxidos de piridina o de sus derivados, que conducen a la formación de nuevas piridinas sustituidas.

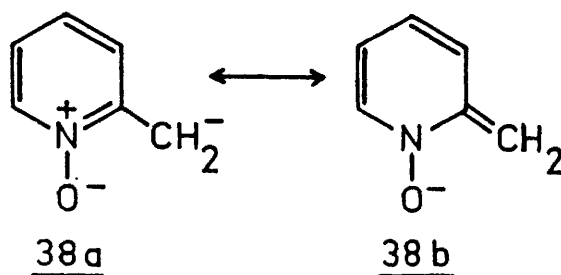
El grupo N-óxido puede comportarse como donador y aceptor de electrones. Este carácter se encuentra expresado en las formas canónicas expresadas más abajo, y es el responsable del aumento de reactividad de los N-óxidos de piridina en comparación con la piridina misma.

El aumento de reactividad es particularmente pronunciado en las posiciones 2 y 4.

El grupo N-óxido también activa los grupos metileno en las posiciones 2 y 4 del anillo de piridina, especialmente en reacciones de condensación, debido a la estabilización por efecto con-



jugativo del anión correspondiente; por ejemplo, las estructuras resonantes más importantes del anión del N-óxido de la 2-metilpiridina son:

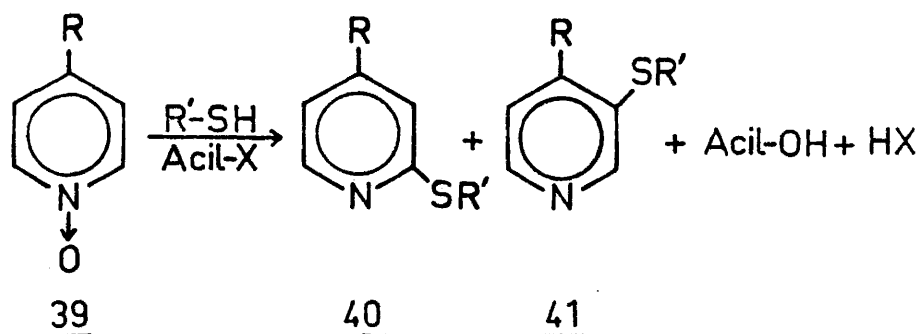


### II.3 REACCION DE N-OXIDOS AROMATICOS CON NUCLEOFILOS EN PRESENCIA DE AGENTES ACILANTES.

#### II.3.1 TIOLES

Para estudiar la reactividad de los N-óxidos de piridina con nucleófilos, diversos autores han tomado como ejemplo los

tioles, que son nucleófilos relativamente fuertes<sup>(38)</sup>. Su reacción en presencia de agentes acilantes con los N-óxidos de piridina, da lugar a una sustitución desoxidativa, que proporciona una mezcla de sulfuros de 2- y 3-piridilo<sup>(39, 40)</sup>.

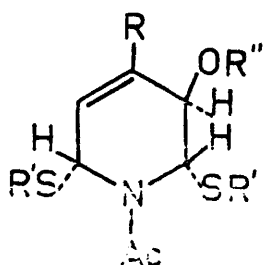
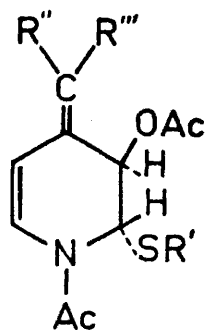
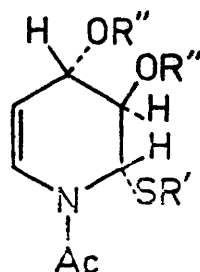


La reacción en presencia de anhídrido acético da lugar a una gran variedad de tetrahidropiridinas altamente sustituidas, junto a los sulfuros de piridilo. Sin embargo, puede predecirse con alguna certeza el tipo principal de tetrahidropiridina que puede esperarse de estas reacciones, ya que su formación parece estar gobernada por la estructura de N-óxido de partida, 39, y las condiciones de la reacción<sup>(40-44)</sup>.

Se ha demostrado<sup>(45)</sup> que, en la reacción de 39 ( $\text{R} = \text{H}$ ,  $\text{CH}_3$ ,  $\text{C}_2\text{H}_5$ ,  $n$ - ó  $i$ - $\text{C}_3\text{H}_7$ ,  $t$ - $\text{C}_4\text{H}_9$  y  $\text{C}_6\text{H}_5$ ) con mercaptanos ( $\text{R}' = n$ - ó  $t$ - $\text{C}_4\text{H}_9$  y 1-Adamantano) en anhídrido acético a  $80^\circ\text{C}$ , se produce predominantemente 42, que puede aislarse como éster y como alcohol ( $\text{R}'' = \text{Ac}$ ,  $\text{H}$ )<sup>(40-42)</sup>.

Cuando se añade trietilamina al medio de reacción, se identifican dos series diferentes de tetrahidropiridinas. En presencia de un grupo metileno activo en la posición 4 de 39, se forma exclusivamente 43<sup>(42, 43)</sup>, pero con el N-óxido de piridina

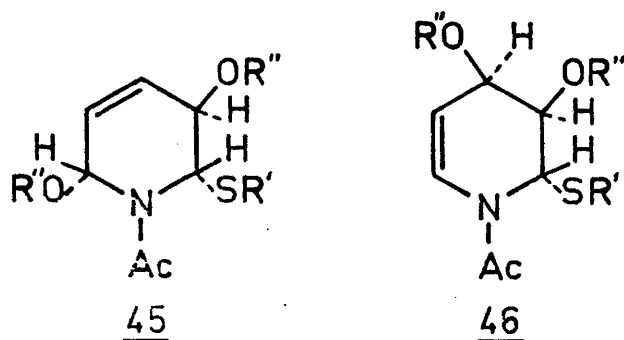
el producto principal es 44<sup>(42, 44)</sup>.

424344

Cuando el mercaptano se añade a una disolución previamente preparada del N-óxido de piridina en anhídrido acético con trietilamina, el producto principal es 45, que parece ser el producto de control cinético, ya que su calefacción prolongada en anhídrido acético conduce a 44.

En la reacción del N-óxido de la piridina con 1-adamantanotiol se obtienen los sulfuros de 2- y 3-piridilo en relación 15:7<sup>(44)</sup>, pero al añadir trietilamina al medio la relación es 4:1, bajando además el rendimiento global de la reacción.

A la vista de estos datos, Kokosa y col.<sup>(45)</sup> propusiero



el siguiente mecanismo para esta reacción: Como se sugirió inicialmente<sup>(40)</sup>, la reacción comienza por la cuaternización de 39 para formar 47, en el que está favorecido un ataque nucleófilo al carbono en posición 2. El mejor candidato para este ataque es el mercaptano, y este paso llevaría a la 1,2-dihidropiridina neutra 48. Aunque la eliminación "directa" de ácido acético a partir de 48 explicaría la formación de uno de los productos mayoritarios, la 2-alquiltiopiridina, se supone que tienen lugar procesos más complicados para dar la 3-alquiltiopiridina y las tetrahidropiridinas.

Se ha postulado<sup>(40)</sup>, que la descomposición de 48 comienza con la separación inicial del enlace N-O en un par iónico acetato-piridinio, 49a, en una jaula de disolvente. Con la creación del ión piridinio incipiente, los carbonos en las posiciones 3 y 5 comienzan a ser electrófilos, es decir, altamente susceptibles de sufrir un ataque nucleófilo. Para el grupo sulfuro en la posición 2, resulta lógico atacar la posición vecina y formar el ión episulfonio 50. El intermedio 50 puede explicar rápidamente la formación subsiguiente de todas las tetrahidropiridinas aisladas

hasta ahora, tanto como la de los sulfuros aromáticos, particularmente aquéllos que tienen el grupo sulfuro en posición  $\beta$  respecto al nitrógeno del anillo.

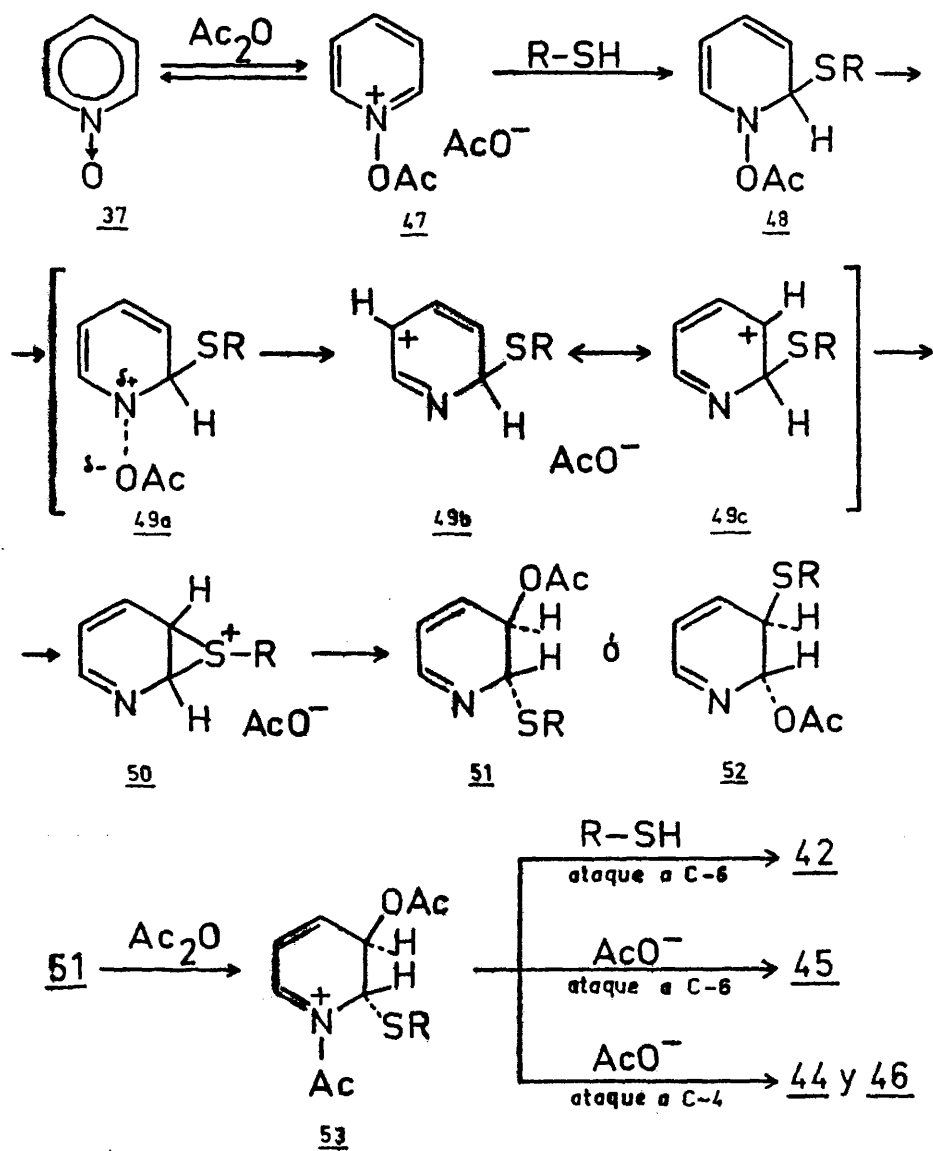
Dado que los iones episulfonio son extremadamente reactivos, es de esperar que las especies como 50 sufran apertura de este anillo, incluso con un nucleófilo pobre como el ión acetato, para dar 51 ó 52.

Para completar la conversión de 51 en los productos finales, se sugiere que el anhídrido acético lo cuaterniza para formar 53. Con un exceso de mercaptano en el medio, el ataque nucleófilo a la posición 6 proporciona 42. Hasta ahora no se ha aislado ninguna tetrahidropiridina resultante del ataque del mercaptano a la posición 4 de 51. Sin embargo, el ataque del ión acetato al anillo de 51 produce tres tipos diferentes de compuestos: cuando el ataque es a la posición 6 se forma 45, y cuando el ataque es en la posición 4 se forman 44 ó 46.

Se supone que la trietilamina ayuda a crear mayor concentración de ión acetato y, al mismo tiempo, cataliza la reacción del mercaptano con el anhídrido acético, para formar un tioéster, facilitando así la eliminación del mercaptano para posteriores reacciones.

El éxito de la reacción depende mucho del disolvente. Por ejemplo, falla en disolventes hidrofílicos, como es obvio al captar al anhídrido acético, pero tiene lugar rápidamente en exceso de mercaptano o en benceno<sup>(46)</sup>. Un gran exceso de mercaptano no es deseable, particularmente si el producto es escaso o difícil de obtener, o si no se elimina fácilmente del medio de reac-

## ESQUEMA I





ción. Por su parte, el anhídrido acético, actuando como agente acilante y disolvente a la vez, ha demostrado ser un buen medio para esta reacción, aunque su éxito no se puede hacer extensivo a otros anhídridos de ácido<sup>(39)</sup>.

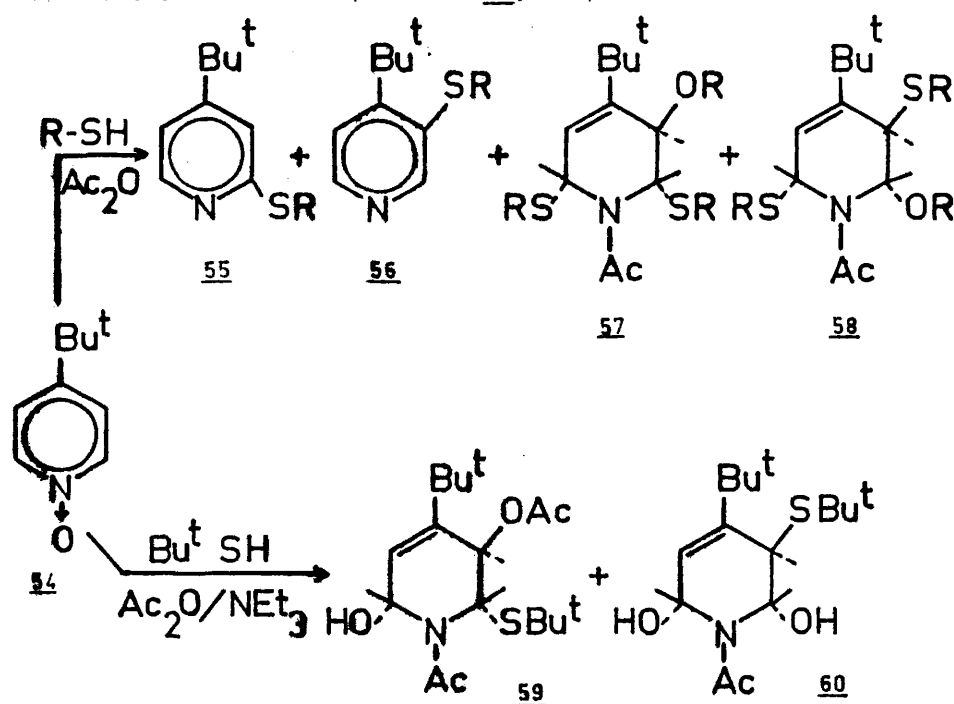
En un estudio sobre los rendimientos y relación entre las 2- y 3-tioalcoxipiridinas obtenidas con los distintos agentes acilantes a emplear en la reacción, se escogió el benceno como disolvente para todos los casos, a pesar de que podía haber dificultades con la solubilidad de los intermedios, recogiendo en la Tabla II los datos obtenidos<sup>(39)</sup>.

Tabla II

<u>R'</u>	<u>Acil-X</u>	<u>Catal.</u>	<u>Rto. % (2-y3-)</u>	<u>Relación 2-:3-</u>
n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	Et <sub>2</sub> NOC1	----	68	98:2
n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	Et <sub>2</sub> NOC1	NEt <sub>3</sub>	67	100:0
t-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	Et <sub>2</sub> NOC1	----	61	92:8
t-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	Et <sub>2</sub> NOC1	NEt <sub>3</sub>	74	90:10
n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	Me <sub>2</sub> NOC1	----	37	98:2
t-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	Me <sub>2</sub> NOC1	----	21	93:7
n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	COCl <sub>2</sub>	----	10	81:19
n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	COCl <sub>2</sub>	----	67	89:11
n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	ClCO <sub>2</sub> Et	----	8	92:8
n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	ClCO <sub>2</sub> Et	NEt <sub>3</sub>	19	97:3
n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> SCOC1	NEt <sub>3</sub>	20	80:20
n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> COCl <sup>(50)</sup>	----	16	85:15
n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> COCl	NEt <sub>3</sub>	26	92:8
n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> SO <sub>2</sub> Cl	NEt <sub>3</sub>	34	68:32
t-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> SO <sub>2</sub> Cl	----	18	35:65

t-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> SO <sub>2</sub> Cl	NEt <sub>3</sub>	35	45:55
n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	Me <sub>2</sub> NSO <sub>2</sub> Cl	NEt <sub>3</sub>	57	62:38
t-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	Me <sub>2</sub> NSO <sub>2</sub> Cl	----	31	48:52
t-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	Me <sub>2</sub> NSO <sub>2</sub> Cl	----	37	38:62

En ninguno de estos casos se aislaron piridinas reducidas. En cambio, Kokosa y col.<sup>(47)</sup>, cuando hicieron reaccionar el N-óxido de 4-tercbutilpiridina con tioles en anhídrido acético, encontraron más tetrahidropiridinas que las esperadas, como las 1-acetil-2-acetoxi-3,6-di-(alquiltio)-4-tercbutil-1,2,3,6-tetrahidropiridinas 58 cuando la reacción se realiza en ausencia de trietilamina, y la 1-acetil-2,6-dihidroxi-4-tercbutil-3-tiotercbutil-1,2,3,6-tetrahidropiridina 60, en presencia de la misma.



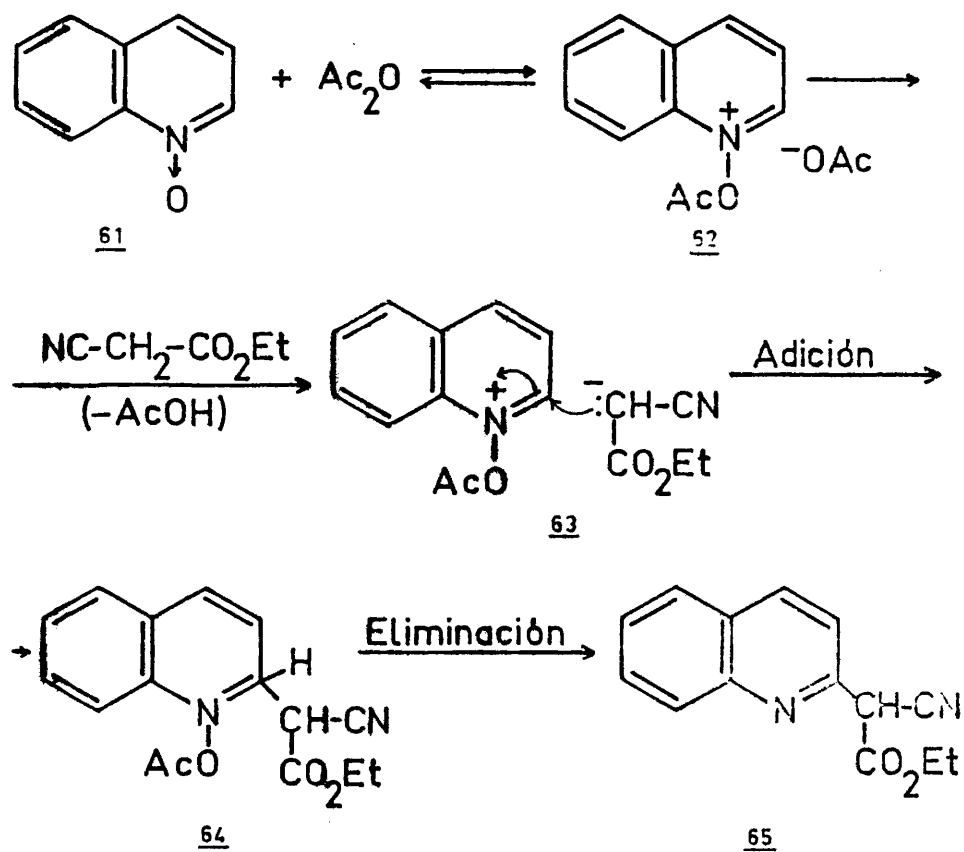
## II:3.2 METILENOS ACTIVOS

Estudiando las reacciones nucleófilas de series de N-óxidos de piridina en presencia de agentes acilantes, Hamana y col. encontraron<sup>(48)</sup>, en 1963, que el N-óxido de quinoleína reaccionaba, en presencia de anhídrido acético, con algunos compuestos que poseían grupos metileno activos, para dar quinoleínas 2-sustituídas, con desoxigenación de la función N-óxido.

Continuando este estudio, encontraron que el N-óxido de quinoleína reaccionaba rápidamente con cianacetato de etilo en anhídrido acético a baja temperatura, produciéndose un 83% de  $\alpha$ -ciano-2-quinoleinacetato de etilo<sup>(49)</sup>, y no observándose reacción en ausencia de anhídrido acético. Se hicieron también algunos ensayos empleando acetato sódico como catalizador, además del anhídrido acético, comprobándose que no influía en la reacción<sup>(50)</sup>.

Este tipo de reacción se puede racionalizar por uno de los mecanismos reconocidos generalmente para muchas reacciones de N-óxidos aromáticos con un agente acilante<sup>(48)</sup>. El anhídrido acético se adiciona primero al N-óxido para dar un acil-aducto, el acetato de N-acetoxiquinolínio 62. A continuación, el anión acetato sustrae el protón del grupo metileno activo del cianacetato, y el carbanión así formado ataca a la posición 2 de la quinoleína, que es deficiente en electrones, para formar el intermedio de 1, 2-dihidroquinoleína 64. La eliminación de ácido acético da el producto 65.

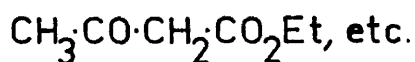
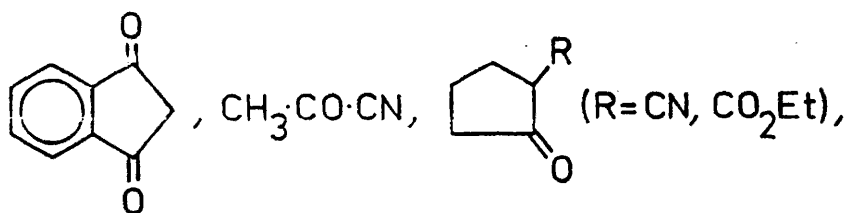
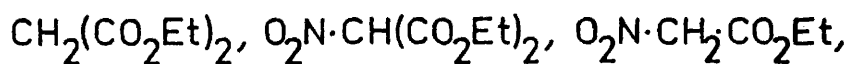
Por tanto, la reacción es la sustitución nucleófila del



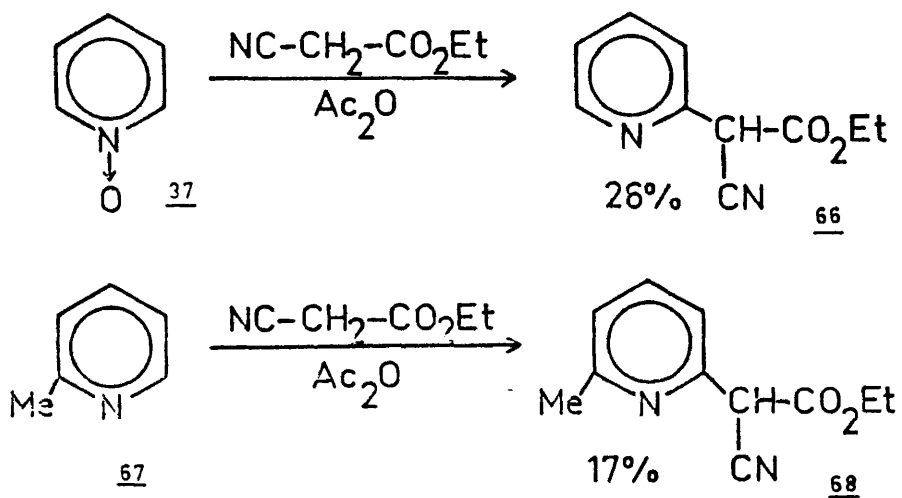
acil-aducto de un N-óxido aromático, y transcurre por un mecanismo de adición-eliminación. Parece claro que el acil-aducto del N-óxido aromático 62 es, aparentemente, más reactivo frente a los nucleófilos que la base terciaria de la que proviene, la quinolefina, a causa de su exceso de carga formal en el átomo de nitrógeno y a su fuerte efecto atractor de electrones. Además, el estado de oxidación más alto y la facilidad de rotura del enlace N-O del dihidrointermedio 64, facilitan sustancialmente la reacción.

Hamana y col. encontraron, asimismo, buenos resultados

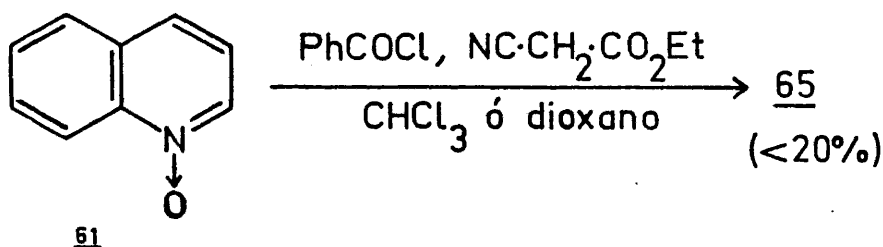
empleando los siguientes compuestos con grupos metileno activos:



mientras que los compuestos algo menos ácidos, como el cianuro de bencilo, acetona o acetofenona, no reaccionaban. También encontraron que los N-óxidos de piridina son mucho menos reactivos (Rto. <30%) que los N-óxidos de quinoleína.



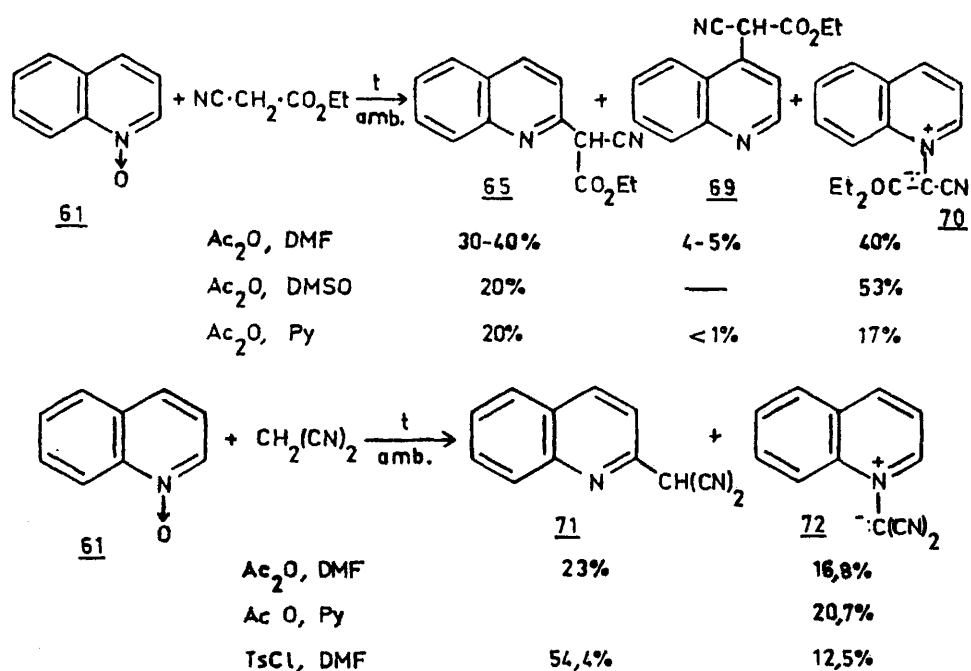
Por otra parte, hay que hacer notar que la naturaleza del agente acilante es, generalmente, un factor importante en la reacción de acil-aductos de N-óxidos aromáticos. Así, para Hamana, el cloruro de benzoilo<sup>(49)</sup> es mucho menos efectivo en esta reacción. Sin embargo, Bruni y Guerra<sup>(51)</sup>, han encontrado que las cetonas enolizables reaccionan bien con N-óxidos de quinoleína e



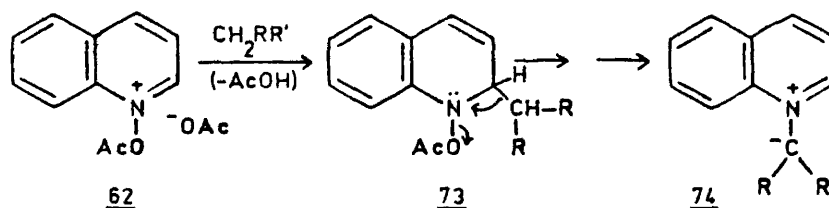
isoquinoleína en presencia de cloruro de benzoilo a temperatura ambiente y durante largo tiempo.

Considerando la variación de las condiciones de reacción, se encuentra que se produce también otro tipo de reacción. Hamana<sup>(49)</sup>, señala que, cuando se trata el N-óxido de quinoleína con cianacetato de etilo y anhídrido acético, en N,N-dimetilformamida, dimetilsulfóxido o piridina, se obtiene el iluro 70, junto a las quinoleínas 2- y 4-sustituidas normales.

Las reacciones empleando malononitrilo y benzoilacetonitrilo, también conducen al iluro de quinolinio 72, mientras que el malonato de dietilo, acetoacetato de etilo o acetilacetona no lo hacen, sino que conducen únicamente a los productos de sustitución en el núcleo. A la vista de estos datos, parece que la presencia de, al menos un grupo ciano, es esencial para la formación del iluro.

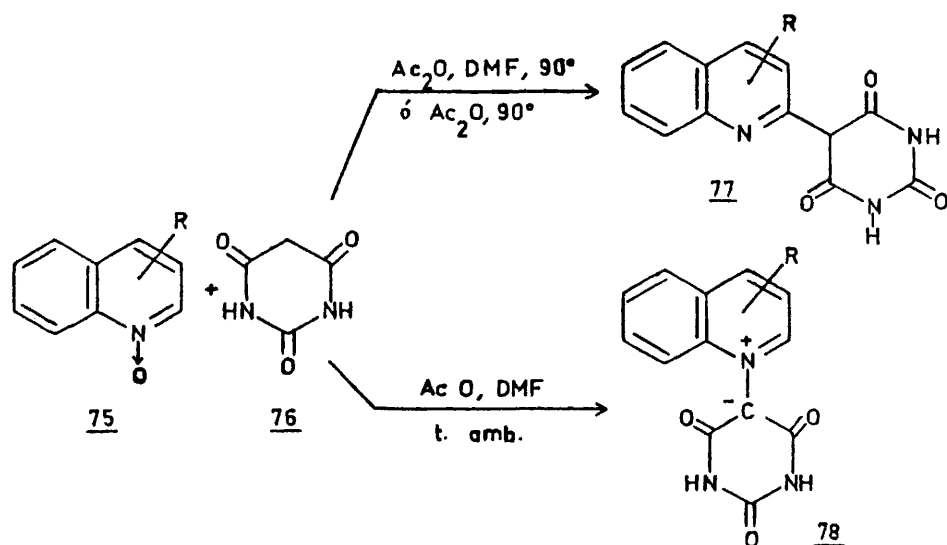


En cuanto a los N-óxidos, parece que los de lepidina y 4-aminoquinoleína conducen a los iluros, pero no los de quinaldina, piridina e isoquinoleína, por lo que parece que el mecanismo de formación del iluro es análogo a los reagrupamientos que se observan en las cicloadiciones 1,3-dipolares a N-óxidos aromáticos.



Asimismo, la reacción de N-óxidos de quinoleína 75, con ácido barbitúrico, 76<sup>(50)</sup>, conduce a quinoleínas 2-sustituidas, 77, o a iluros de quinoleína, 78, dependiendo de la naturaleza de

los N-óxidos y las condiciones de reacción.

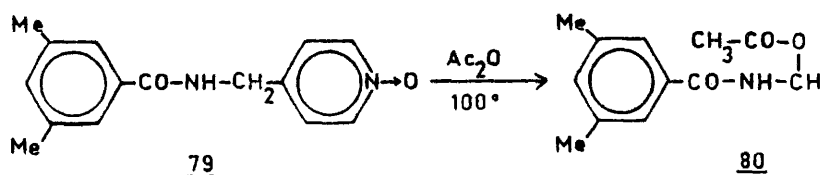


Hamana y col. también han efectuado la reacción de N-óxidos de quinoleína con metilenos activos heterocíclicos, como las 3-arilrodaninas<sup>(52)</sup> y oxazolín-5-onas 2-sustituidas<sup>(53)</sup>, obteniendo las correspondientes quinoleínas 2-sustituidas. De nuevo, los correspondientes N-óxidos de piridina no dan la reacción o la dan con rendimientos muy bajos<sup>(52-54)</sup>. Análogamente, Iwao y Kurahishi<sup>(55)</sup>, obtienen malos resultados con derivados de piridina, llegando, en algunas ocasiones, a los productos de sustitución en posición 4.

#### II.4 REACCION DEL N-OXIDO DE LA N-(4-PIRIDILMETIL)-3,5-DIMETILBENZAMIDA CON ANHIDRIDO ACETICO A $100^\circ\text{C}$ .

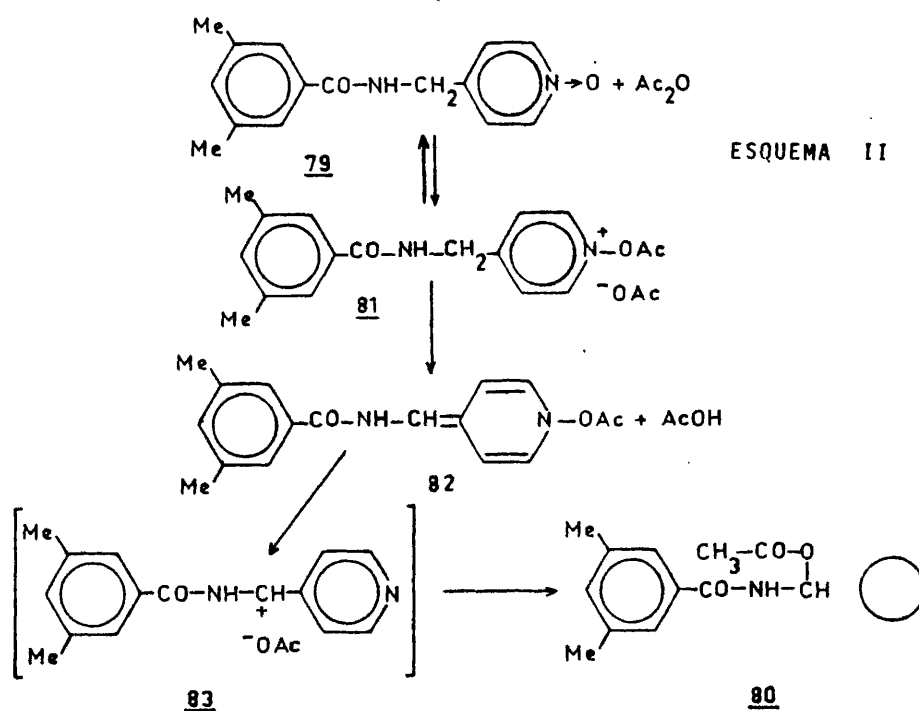


Braña y López Rodríguez<sup>(56)</sup>, encontraron que, por calefacción del N-óxido de la N-(4-piridilmetil)-3,5-dimetilbenzamida 79, con anhídrido acético a 100°C, se afsla la N-(α-acetoxi)-4-piridilmetil-3,5-dimetilbenzamida, 80.



Su formación sigue el esquema generalmente aceptado en la literatura para la reacción de los N-óxidos de piridina 4-sustituidos con anhídrido acético<sup>(57,58)</sup>. Así, el paso inicial consiste en la acetilación de la función N-óxido para formar la sal

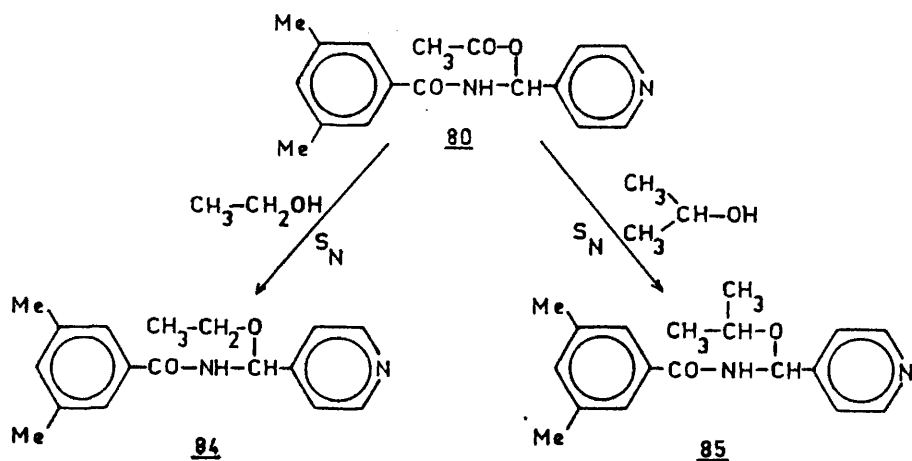
#### ESQUEMA II



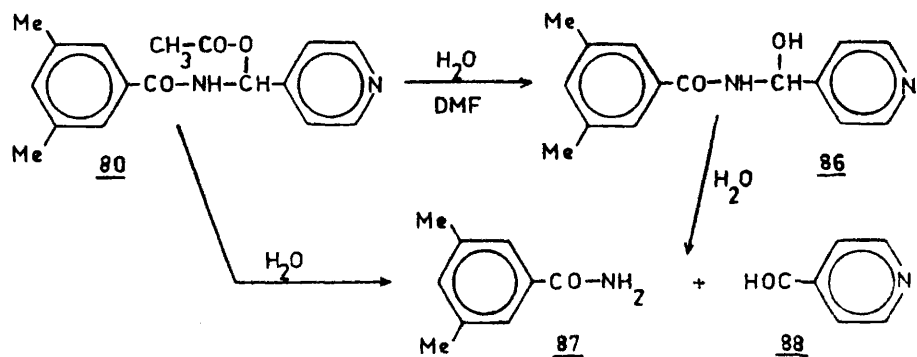
de N-acetoxipiridinio, 81, la cual, por emigración de un protón, da lugar a la anhidrobase 82, que, por transposición intramolecular vía un par iónico, 83, conduce a 80<sup>(59)</sup>.

#### II.5 REACTIVIDAD DE LA N-[( $\alpha$ -ACETOXI)-4-PIRIDILMETIL]-3,5-DIMETILBENZAMIDA.

En el estudio realizado por Braña y López Rodríguez<sup>(56)</sup>, sobre la reactividad de la N-[( $\alpha$ -acetoxi)-4-piridilmetil]-3,5-dimetilbenzamida, encontraron que, aparentemente, da con cierta facilidad reacciones de sustitución nucleófila. Así, cuando se trata con etanol o alcohol isopropílico a ebullición, se obtienen la N-[( $\alpha$ -etoxi)-4-piridilmetil]-3,5-dimetilbenzamida, 84, y la N-[( $\alpha$ -isopropóxi)-4-piridilmetil]-3,5-dimetilbenzamida, 85, respectivamente.

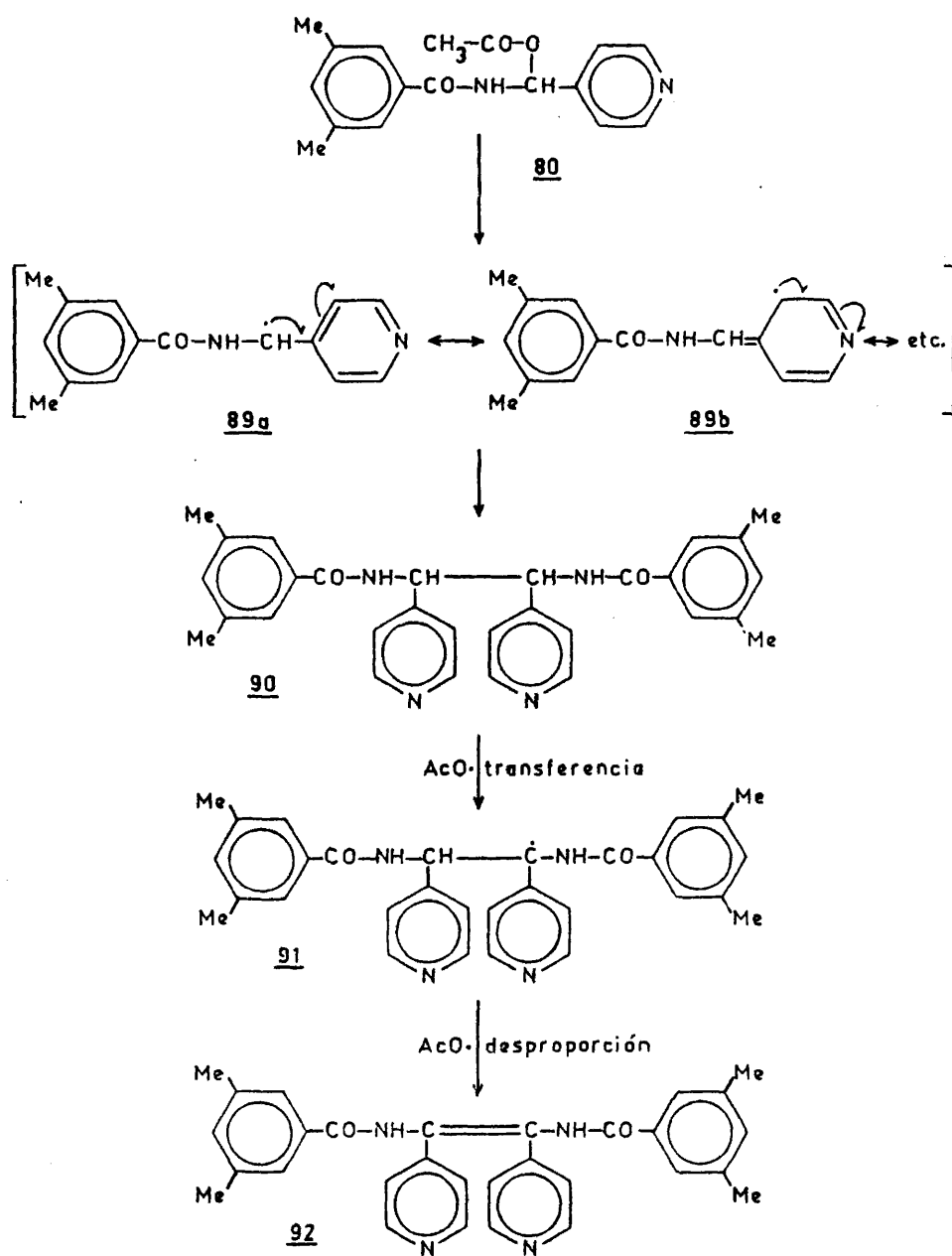


Si se efectúa la hidrólisis parcial de la N-[( $\alpha$ -acetoxi)-4-piridilmetil]-3,5-dimetilbenzamida con mezclas de N,N-dimetilformamida y agua, se obtiene la N-[( $\alpha$ -hidroxi)-4-piridilmetil]-3,5-dimetilbenzamida, 86, mientras que cuando se lleva a cabo en agua sola, se obtienen 3,5-dimetilbenzamida y aldehído isonicotínico. Estos dos productos también se obtienen por hidrólisis de la N-[( $\alpha$ -acetoxi)-4-piridilmetil]-3,5-dimetilbenzamida.



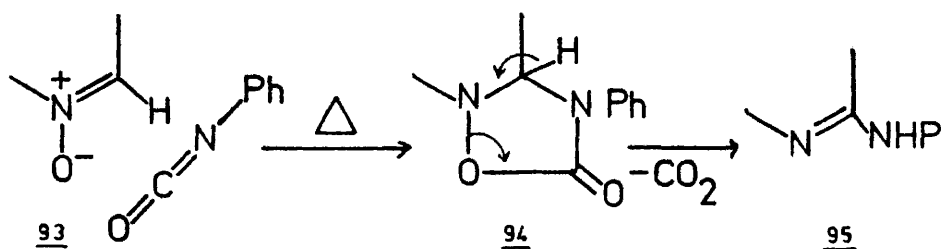
Finalmente, los autores señalan que, al tratar la N-[( $\alpha$ -acetoxi)-4-piridilmetil]-3,5-dimetilbenzamida con anhídrido acético a 140°C, se obtiene N,N'-di-(3,5-dimetilbenzoil)-1,2-di-(4-piridil)-etiléndiamina, 90, por formación de un radical de naturaleza resonante que, por coligación, podría justificar la formación de la etiléndiamina, producto que también se obtiene al efectuar la reacción del N-óxido de la N-(4-piridilmetil)-3,5-dimetilbenzamida con anhídrido acético a 140°C<sup>(59)</sup>. En este último caso, la etiléndiamina formada, da lugar a la N,N'-di-(3,5-dimetilbenzoil)-1,2-di-(4-piridil)-viniléndiamina, 92, por una reacción de transferencia seguida de desproporción radicalica.

## ESQUEMA III



## 11.6 REACCION DE N-OXIDOS AROMATICOS CON DIPOLAROFILOS

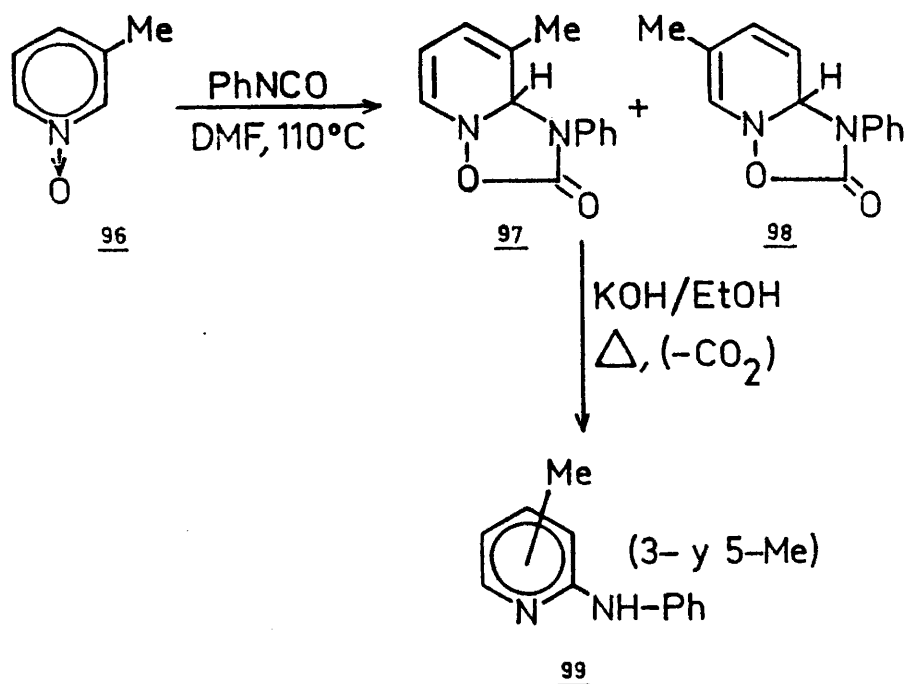
La reacción de N-óxidos aromáticos con isocianatos de arilo y otros dipolarófilos, es un ejemplo bien conocido de cicloadición 1,3-dipolar, siendo el caso del 7-óxido-7-azaindol, un de las raras ocasiones en que falla. Este tipo de reacción se ha visto como una adición dipolar al doble enlace  $C=N^+$ , seguida de aromatización, con pérdida de dióxido de carbono, que lleva a la introducción de un resto de anilina en el carbono contiguo al nitrógeno<sup>(60)</sup>.



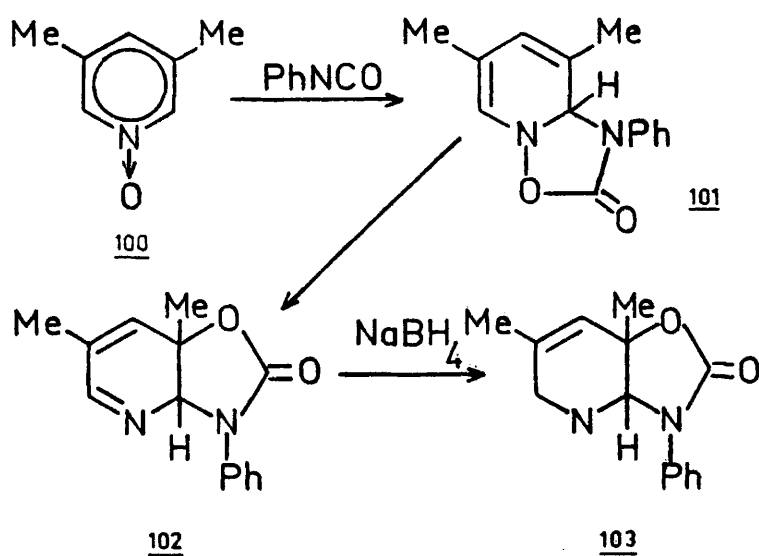
Seidl y col.<sup>(61)</sup> llevaron a cabo la reacción del N-óxido de piridina con isocianato de fenilo en N,N-dimetilformamida, obteniendo 2-anilinopiridina como producto, pero sin obtener dato sobre el mecanismo de la reacción, cuyo estudio permaneció estancado hasta que Hisano y col.<sup>(62)</sup> publicaron la separación y purificación de los 1,2-dihidroderivados intermedios 97 y 98, de la reacción del N-óxido de la 3-metilpiridina con isocianato de fenilo en N,N'-dimetilformamida a 110°C.

Estos intermedios eran relativamente estables térmicamente, pero se aromatizaban, con pérdida de dióxido de carbono,

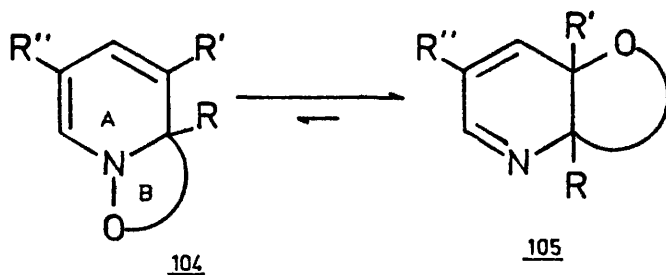
cuando se les calentaba con una base (presumiblemente un exceso de N-óxido en los primeros estudios).



También se publicó el aislamiento del 1,2-dihidrointermedio, **101**, de la reacción del N-óxido de 3,5-dimetilpiridina con isocianato de fenilo, y de nuevo era térmicamente estable, y se convertía en 2-anilino-3,5-dimetilpiridina cuando se trataba con hidróxido potásico en etanol a reflujo<sup>(63)</sup>. Sin embargo, los datos espectroscópicos publicados para este compuesto, llevaron a Abramovitch y col.<sup>(60)</sup>, a la conclusión de que el compuesto aislado era **102** en vez de **101**, obtenido a partir de éste por una transposición 1,5-sigmatrópica. La estructura de **102** se confirmó reduciéndolo con borohidruro sódico y obteniendo **103**.



Los resultados publicados hasta la fecha<sup>(60-66)</sup> sobre este tipo de reacciones, se pueden racionalizar<sup>(60)</sup>, dado que los biciclo-1,2-dihidropiridin-1-óxidos condensados 104 son menos estables que sus 2,3-dihidroanálogos, 105, y se reorganizan rápidamente a ellos.



La aromatización subsiguiente ocurre principalmente (si no invariablemente) a partir de 105, siempre que exista esta posibilidad, pudiendo depender la naturaleza del producto formado de

la naturaleza de R y R', ya que variaría el proceso seguido.

Al efectuar reacciones de N-óxidos de piridina con sustituyentes donadores y aceptores de electrones, Hisano y col.<sup>(67)</sup>, encontraron que la naturaleza del sustituyente es importante para el rendimiento de la reacción. Abramovitch y col.<sup>(68)</sup>, sugirieron como posible explicación para la amplia variación de rendimientos obtenidos en condiciones similares, el hecho de que al disminuir la basicidad del N-óxido, se hace más lenta la adición inicial al dipolarófilo.

Por su parte, los resultados de Hamana y col.<sup>(65)</sup>, también sugieren en este caso que los N-óxidos de estructura bencenoide son mucho menos reactivos que los de estructura naftoidea.

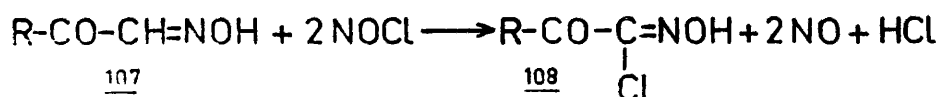
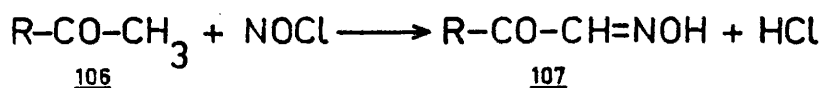
## II.7 REACTIVIDAD DEL CLORURO DE NITROSILO

El cloruro de nitrosilo es uno de los agentes nitrosantes más poderosos, empleado en la nitrosación de amidas que se resisten a otros reactivos<sup>(69)</sup>.

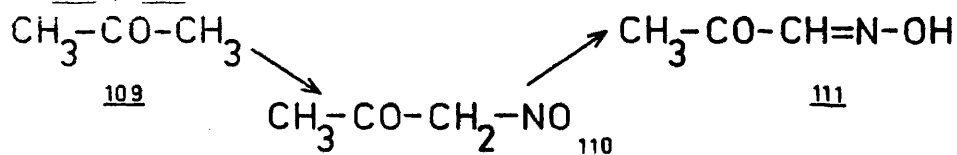
Por otra parte, se conoce desde muy antiguo el poder del cloruro de nitrosilo para reaccionar con los metilenos contiguos a un grupo carbonilo. Así, por ejemplo, Rheinboldt y col.<sup>(70)</sup> encontraron, en 1925, que algunas cetonas se convertían en oximas cloradas por tratamiento con cloruro de nitrosilo gaseoso. Posteriormente, Lynn y col.<sup>(71)</sup>, supusieron el siguiente mecanismo para la reacción, ya que, en algunos casos, se pueden aislar las



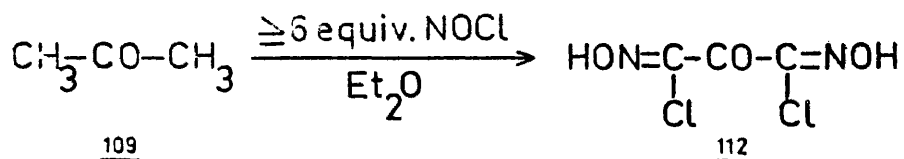
oximas intermedias:



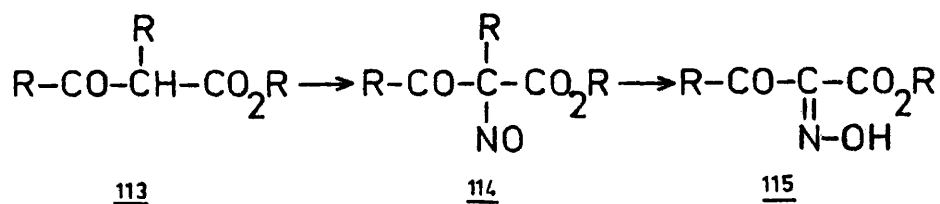
En experimentos análogos, Claisen<sup>(72)</sup> y Zav'yalova y col.<sup>(73)</sup> encontraron que se formaban nitrosoderivados-oximas, como 110 y 111



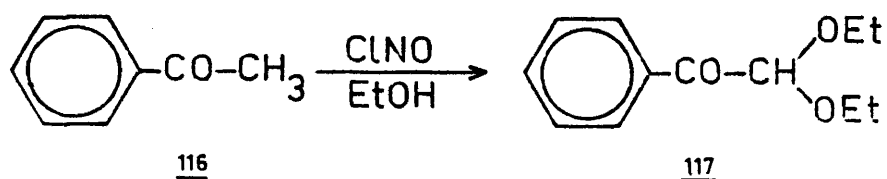
y Bateman<sup>(74)</sup>, empleando un exceso de cloruro de nitrosilo, consiguió que reaccionaran ambos metilos de la acetona.



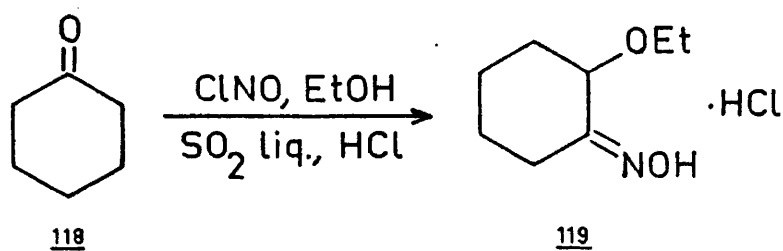
Generalmente, cuando se nitrosa un grupo metilo o metileno, el intermedio nitroso se transpone rápidamente a la oxima. La formación de la oxima ocurre frecuentemente, incluso cuando es necesaria la rotura de la molécula en el carbono que se ha nitrosado<sup>(75)</sup>.



Manning y col.<sup>(76)</sup> encontraron que, al tratar la acetofenona con cloruro de nitrosilo en etanol, el producto obtenido era el dietilacetal del fenilgloxal, 117, pero sin especificar el mecanismo de su formación.



Haciendo reaccionar cetonas cíclicas con cloruro de nitrosilo en presencia de alcoholes y cloruro de hidrógeno, Rogic y col.<sup>(77-80)</sup> obtuvieron un nuevo tipo de derivados, los 2-alcoxi-3-oximinocicloalquenos correspondientes, 119.



Si la reacción se llevaba a cabo en ausencia de cloruro de hidrógeno, obtenían los correspondientes  $\omega$ -oximinoalcanoatos de étilo, si partían de cetonas cíclicas, o un éster y una aldoxima si partían de cetonas alicíclicas.

Por su parte, Ono y col.<sup>(80)</sup>, obtuvieron  $\alpha$ -clorocicloalcanonoximas en la misma reacción, encontrando que los rendimientos disminuían si no se empleaba al menos un 10% de alcohol en el disolvente.

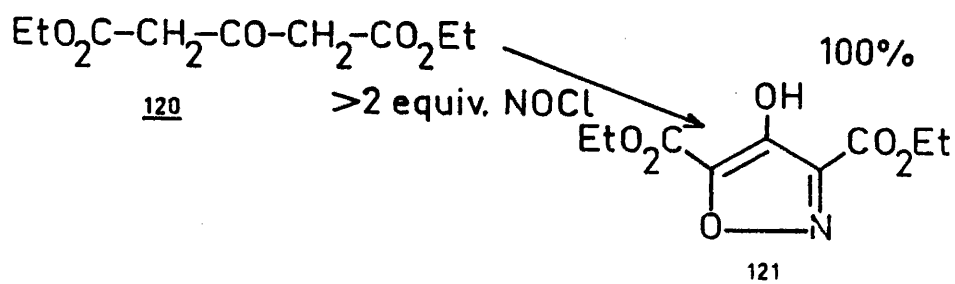
Generalmente<sup>(75)</sup>, el reemplazamiento de un átomo de hi-

drógeno por un grupo nitroso, en un átomo de carbono alifático, requiere la presencia de grupos atractores de electrones adyacentes al carbono que se va a nitrosar. Los grupos acilo, aroilo, carbonilo, carboxilo, carbalcoxilo, nitro, ciano, imino y arilo pueden servir como activantes, aunque su capacidad de facilitar la nitrosación es muy variable. Así, las monocetonas se convierten rápidamente en  $\alpha$ -oximinocetonas, mientras que los monoésteres que no tienen otro grupo activante no reaccionan, ya que el grupo ceto es uno de los activantes más potentes del átomo de carbono adyacente frente a la nitrosación. Por ejemplo, Onishchenko<sup>(81)</sup>, en contró que los  $\alpha$ -cetoácidos dan, rápidamente y con buen rendimiento, las oximas correspondientes cuando se tratan con cloruro de nitrosilo.

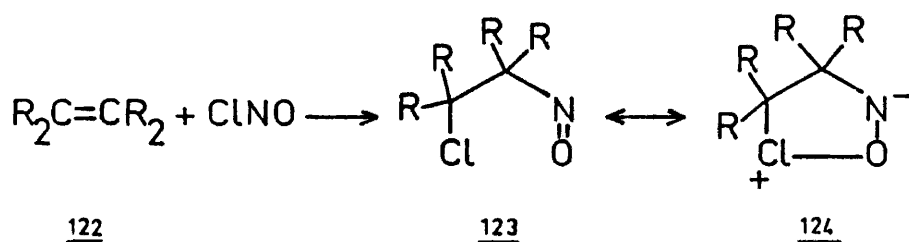
En una metilalquilcetona, esta activación es mayor en el metileno en  $\alpha$  que en el grupo metilo. Si existen metilenos en ambas posiciones  $\alpha$ , se pueden obtener dos oximinoderivados isómeros a menos que los grupos alquilo difieran considerablemente en longitud, o que uno de ellos esté ramificado. En el caso de que los grupos alquilo tengan diferente longitud, la nitrosación suele tener lugar únicamente en la cadena más corta, y si una de ellas es ramificada, la nitrosación tiene lugar en la cadena lineal.

Rogic y col.<sup>(77)</sup> justificaban los resultados obtenidos como una adición del cloruro de nitrosilo al doble enlace enólico. Confirmando esta suposición, Colette<sup>(82)</sup> y Beger<sup>(83)</sup>, lograron la adición del cloruro de nitrosilo a dobles enlaces. También apunta a favor de este mecanismo, el resultado obtenido por Silverman<sup>(84)</sup> al hacer reaccionar acetondicarboxilato de etilo con más de dos

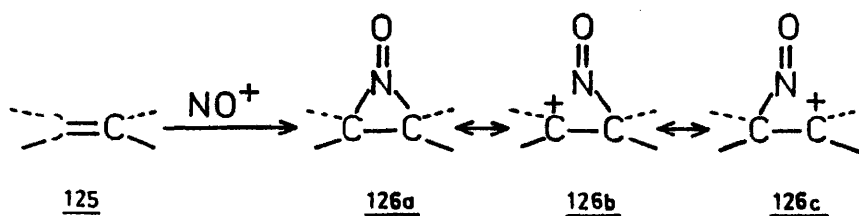
equivalentes de cloruro de nitrosilo.



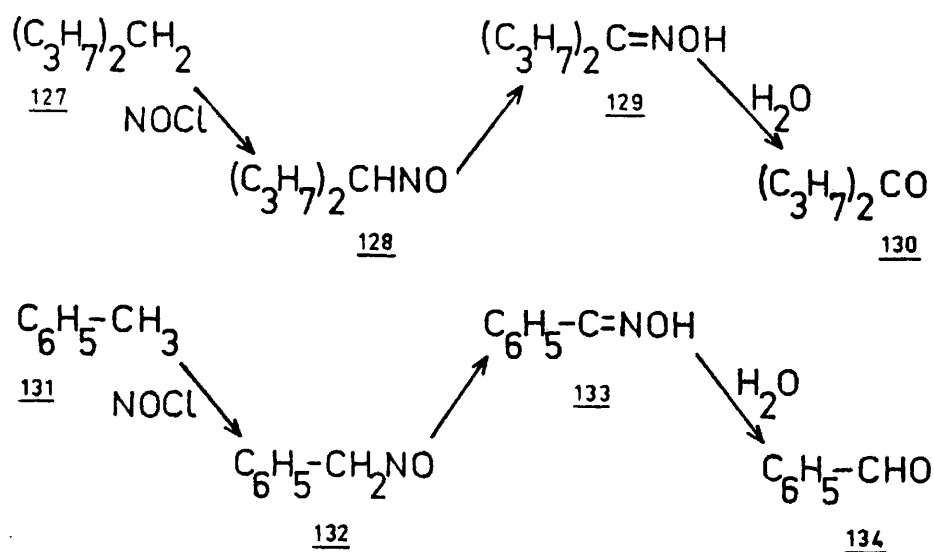
Según Beckman y col.<sup>(85)</sup>, en la adición del cloruro de nitrosilo a un doble enlace, el cloro se une al carbono más sustituido, obteniéndose un producto coloreado. Los autores justifican este color por la existencia del equilibrio 123-124.



Por su parte, Meinwald y col.<sup>(86)</sup>, suponen la unión del catión nitrosonio a la nube  $\pi$  del doble enlace, formando un anillo de tres eslabones que da lugar a una unión "cis" por parte del cloro cuando el doble enlace estaba sometido a tensiones, y a una unión "trans" cuando no lo estaba.

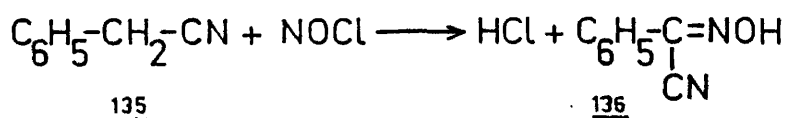


Pero no sólo reaccionan las cetonas y los alquenos; Lynn y col.<sup>(87-89)</sup> encontraron que algunos hidrocarburos saturados se oxidaban a cetonas o aldehidos, por tratamiento con cloruro de nitrosilo, y Perkowski y col.<sup>(90)</sup>, lograron la fotonitrosocloración

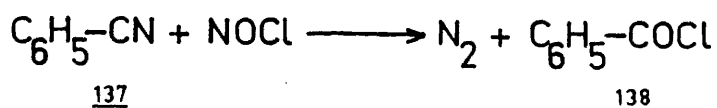


de ciclohexanos con cloruro de nitrosilo, encontrando que había una gran dependencia con el disolvente, estando especialmente favorecida con benceno y tetracloruro de carbono.

Dentro de este tipo de reacciones, Perrot<sup>(91)</sup> encontró que los hidrocarburos que tienen grupos metileno se transformaban en derivados clorados por la acción del cloruro de nitrosilo, pero en el caso de los nitrilos, los grupos metileno contiguos al grupo ciano reaccionaban de la siguiente manera:

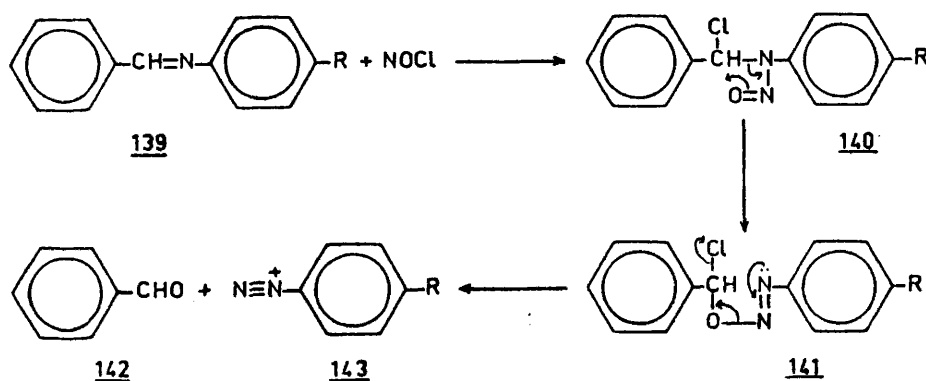


mientras que los nitrilos aromáticos se comportaban como los hidrocarburos.

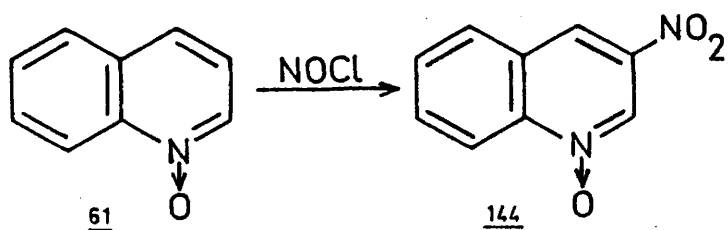


Manning y col.<sup>(92)</sup> encontraron que las bases de Schiff también reaccionaban con cloruro de nitrosilo en éter anhidro a 0°C, obteniéndose un compuesto carbonílico y una sal de diazonio.

Por ejemplo:



Finalmente, señalaremos que Kosuge y col.<sup>(93)</sup>, encontraron que, al hacer reaccionar el N-óxido de la quinoleína con cloruro de nitrosilo, se obtenía el N-óxido de la 3-nitroquinoleína, con mejores rendimientos en presencia de luz que en la oscuridad.



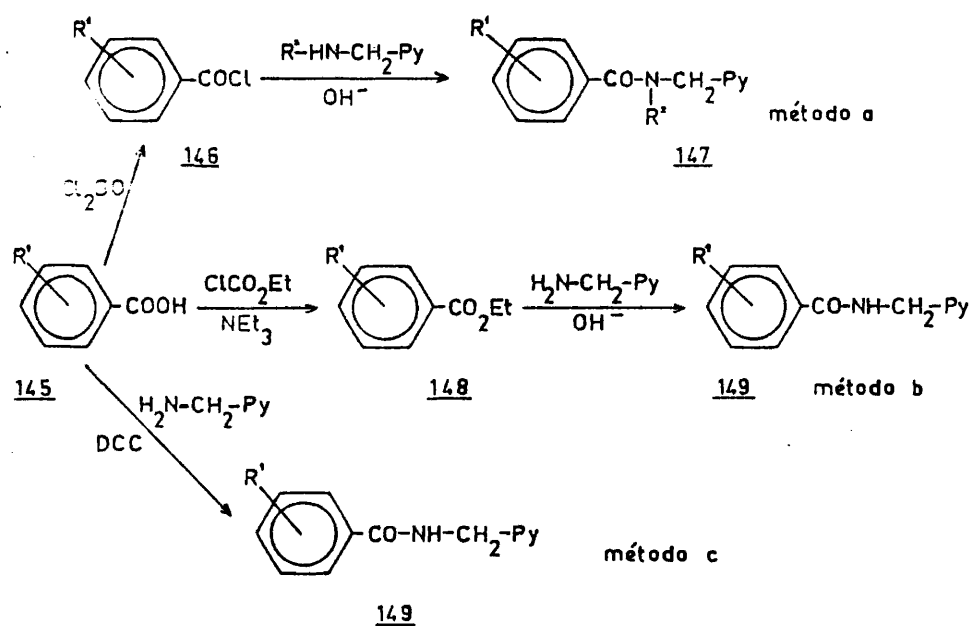
25

### III.- DISCUSION DE RESULTADOS

## III.1 SINTESIS DE AMIDAS Y SUS N-OXIDOS

Para la realización de este trabajo se han obtenido, utilizando métodos convencionales, la N-(4-piridilmetil)-3,5-dimetilbenzanida, sustrato básico para el desarrollo del presente trabajo, así como otras N-piridilmetilbenzamidas análogas, para el estudio de la generalidad de algunas de las reacciones, según el esquema IV.

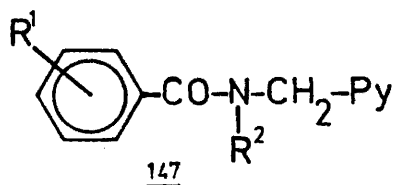
ESQUEMA IV



En la Tabla III se recogen las características de las amidas sintetizadas, así como las referencias de las que se han encontrado antecedentes en la bibliografía.



TABLA III



$R^1$	$R^2$	Py	método de obtención	disolvente recrist.	p.f./p.e.	Rto.	Ref.
3,5-Me <sub>2</sub>	H	4-Py	c	benceno/eter petróleo	104-106	80	(1)
3,5-Me <sub>2</sub>	H	3-Py	a	benceno/eter petróleo	91-92	75	(1)
3,5-Me <sub>2</sub>	H	2-Py	a	ciclohexano	72-73	90	(1)
2-Me	H	4-Py	b	agua	146-148	50	(94)
3-Me	H	4-Py	b	DMF/agua	104-105	67	(95)
4-Me	H	4-Py	b	agua	130-131	70	(94)
3,5-Me <sub>2</sub>	Et	4-Pv	a	-----	166-170 (0,03 mm)	55	(96)

Por tratamiento de las N-piridilmetilbenzamidas, 147, c agua oxigenada en medio ácido acético<sup>(16)</sup>, se han preparado los N óxidos correspondientes, 150, cuyas caracterfsticas fisicoqufmica se describen en la tabla IV.

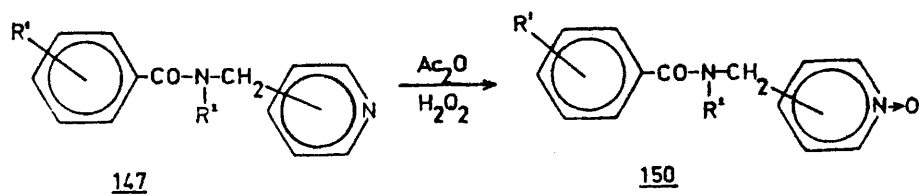
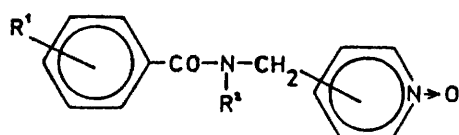


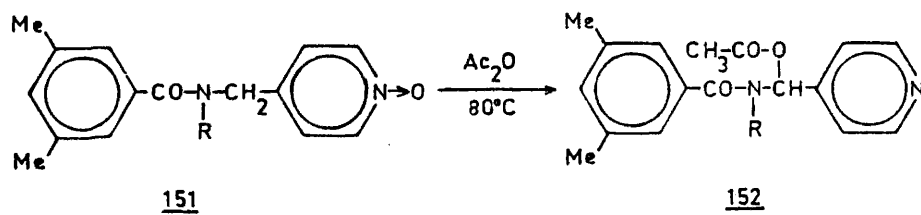
TABLA IV

150

$R^1$	$R^2$	Py	disolvente recrist.	p.f.	Rto.	Ref.
3,5-Me <sub>2</sub>	H	4-Py	etanol	180-183	90	(97)
3,5-Me <sub>2</sub>	H	3-Py	acetato de etilo	169-170	87	(97)
3,5-Me <sub>2</sub>	Et	4-Py	benceno	102-104	82	(96)

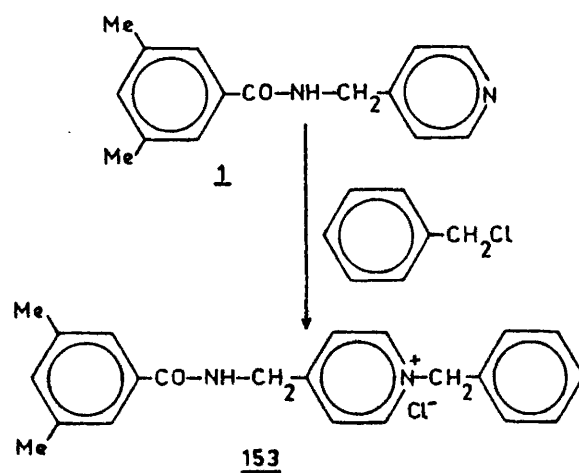
### III.2 SINTESIS DE N-[( $\alpha$ -ACETOXI)-4-PIRIDILMETIL]-3,5-DIMETILBENZAMIDA Y N-ETIL-N-[( $\alpha$ -ACETOXI)-4-PIRIDILMETIL]-3,5-DIMETILBENZAMIDA.

Ambos productos se han sintetizado por tratamiento de los N-óxidos de las N-(4-piridilmetil)-benzamidias correspondientes, con anhídrido acético a 80°C, según el método descrito por Braña y López Rodríguez<sup>(59)</sup>.

151152

### III.3 SINTESIS DEL CLORURO DE N-BENCIL-4-[(3,5-DIMETILBENZOIL AMINO)-METIL]-PIRIDINIO.

Por reacción de la N-(4-piridilmetil)-3,5-dimetilbenzamida con cloruro de bencilo, se obtuvo la correspondiente sal de piridinio, que se cristaliza en acetona y que se empleó en reacciones posteriores sin ulterior purificación.



### III.4 REACCION DEL N-OXIDO DE LA N-(4-PIRIDILMETIL)-3,5-DIMETILBENZAMIDA CON TIOLES.

La reacción del N-óxido de la N-(4-piridilmetil)-3,5-dimetilbenzamida, 79, con tercbutiltiol, isopropiltiol o etiltiol en anhídrido acético, no da lugar, en ninguno de los casos, al p

ducto o productos de sustitución en el anillo de piridina, ni se detecta la formación de subproductos de los tipos reseñados en los antecedentes bibliográficos de esta memoria, sino que se obtienen los productos de sustitución en el metileno unido al anillo de piridina, con rendimientos medios.

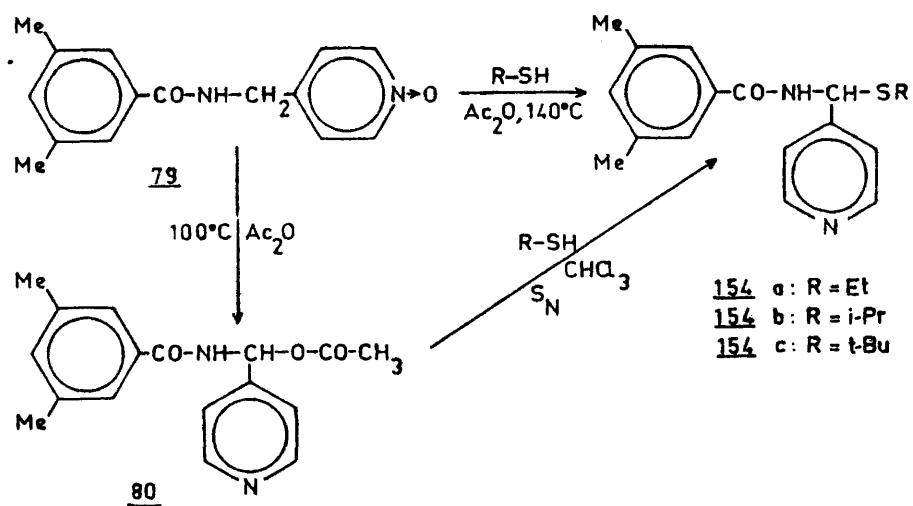
En todos los casos indicados anteriormente, se obtiene el sulfuro de [(3,5-dimetilbenzoilamino)(4-piridil)]-metil-alquilo, 154, y como subproductos la N,N'-di-(3,5-dimetilbenzoil)-1,2-di-(4-piridil)-etiléndiamina, 90, la N,N'-di-(3,5-dimetilbenzoil)-1,2-di-(4-piridil)-viniléndiamina, 92, y el ácido 3,5-dimetilbenzoico.

Estos resultados parecen indicar la formación inicial de N-[( $\alpha$ -acetoxi)-4-piridilmetil]-3,5-dimetilbenzamida, 80, que es quien reacciona con el tiol. Para confirmarlo, se hizo reaccionar el acetato 80, previamente obtenido por calefacción del N-óxido con anhídrido acético a 100°C<sup>(59)</sup>, con el tiol en un disolvente inerte, habiéndose llegado a los mismos productos que en la reacción directa.

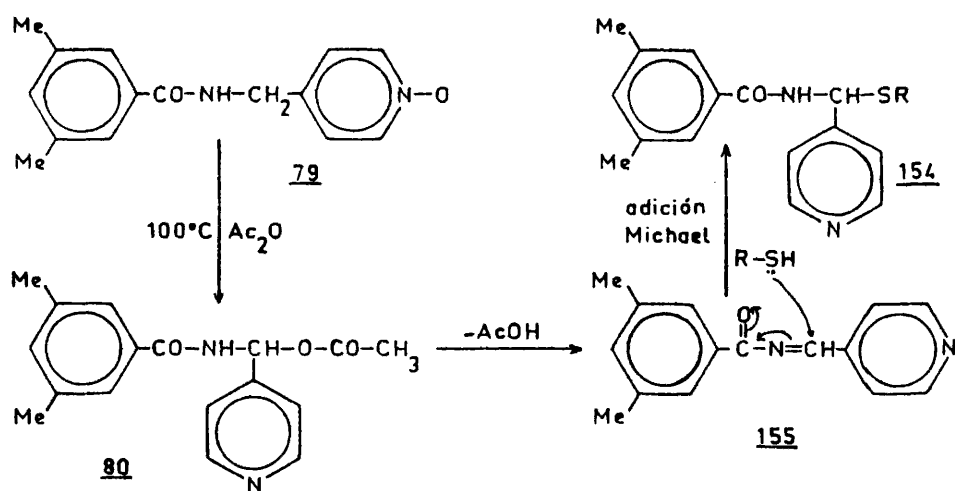
La reacción del acetato con el tiol podría tener lugar por dos posibles mecanismos. En el primero de ellos, el acetato podría sufrir el ataque nucleófilo del tiol, seguido de eliminación de ácido acético (esquema V). En el segundo, el acetato podría perder ácido acético para dar una acilimina, 155, que reaccionaría con el tiol por una adición tipo Michael<sup>(98)</sup> (esquema VI).

Con el fin de decidir, en una primera aproximación, por cual de estos dos posibles mecanismos transcurriría la reacción, se trató la N-etil-N-[( $\alpha$ -acetoxi)-4-piridilmetil]-3,5-dimetilben-

## ESQUEMA V



## ESQUEMA VI



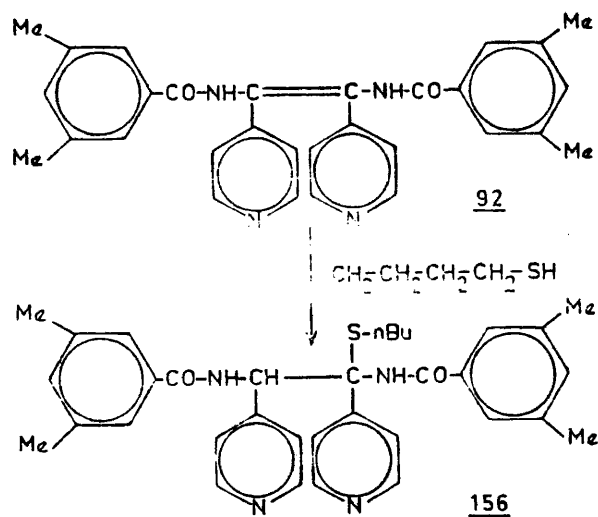
zamida con etanol absoluto, recuperándose el producto de partida inalterado en todos los ensayos efectuados.

Dado que este resultado parece indicar que la reacción transcurre, probablemente, por el mecanismo indicado en el esquema VI, se intentó aislar el intermedio acilimina, 155, para lo que se trató el acetato 80 con bases, no llegándose a resultados satisfactorios en ningún caso. Así, cuando se trata con carbonato potásico anhidro en dioxano, se recupera el producto de partida inalterado, después de quince horas a reflujo (CCF con testigo), y cuando se emplea trietilamina como agente básico, se obtiene 3,5-dimetilbenzamida, 87.

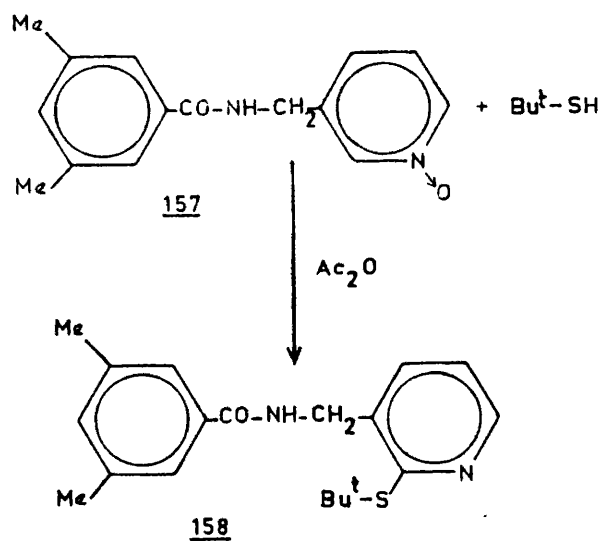
La formación de los compuestos 90 y 92 puede justificarse mediante la rotura homolítica del acetato 80, que conduce al radical 89, cuya dimerización da origen a 90, que por una reacción de transferencia seguida de desproporción radicalica, da origen a 92, como se indica en el esquema III de los antecedentes bibliográficos de esta memoria<sup>(59)</sup>.

Sin embargo, cuando en la reacción se emplea el n-butiltiol, se obtiene el sulfuro de [1,2-di-(3,5-dimetilbenzoilamino)-1,2-di-(4-piridil)]-etil-n-butilo, formado, presumiblemente, por adición nucleófila del tiol a 92, previamente formado, no aislándose en ninguno de los ensayos efectuados, el producto de sustitución del tipo 154.

Para confirmar que la obtención de estos resultados se debía a la extraordinaria reactividad del metileno piridinico en la posición 4, se efectuó la reacción del N-óxido de la N-(3-piridilmetil)-3,5-dimetilbenzamida con tercbutiltiol, en las mismas



condiciones, aislándose solamente uno de los posibles compuestos, la N-[(2-*tert*-butil)-3-piridilmetil]-3,5-dimetilbenzamida, resultado que está de acuerdo con lo descrito en la literatura para otros N-óxidos de piridina con sustituyentes en posición 3.



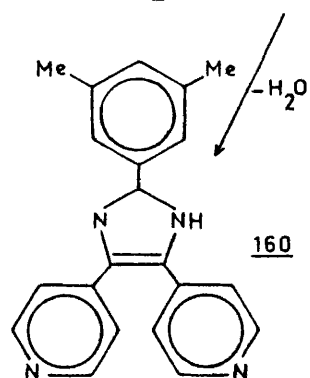
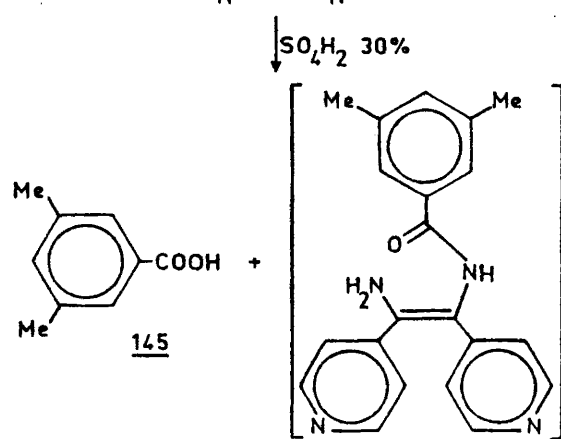
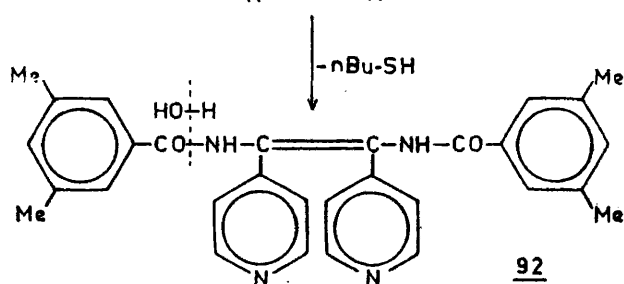
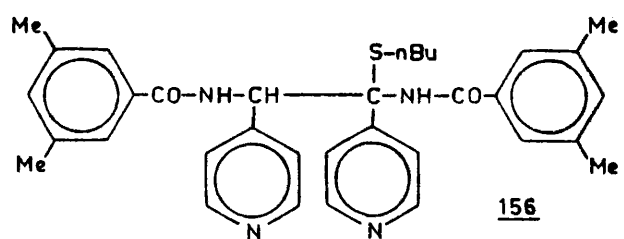
Todos los sulfuros obtenidos se han identificado y caracterizado por sus datos espectroscópicos y analíticos. Así, en los sulfuros de [(3,5-dimetilbenzoilamino)(4-piridil)]-metil-alquilo cabe destacar el hecho de que todos presentan, como pico base en los espectros de masas, el correspondiente a la rotura típica de amidas, y como segundo en importancia, el de pérdida del grupo tioalcóxido.

Por su parte, el sulfuro de [1,2-di-(3,5-dimetilbenzoilamino)-1,2-di-(4-piridil)]-etil-n-butilo, 156, presenta señales en IR y RMN semejantes, en cuanto a posición, a las de los sulfuros 154, salvo los desplazamientos correspondientes a los grupos NH, que aparecen a  $\delta$  ppm 7,91 y 9,82, mientras que los primeros los presentan entre 6,4 y 6,7 ppm.

En el espectro de masas el pico molecular aparece a 566, mientras que el pico base vuelve a ser el correspondiente a la fragmentación típica de las amidas y el segundo pico en importancia corresponde a la pérdida adicional del grupo tio-n-butóxido.

La posible estructura del compuesto responsable de este segundo pico se confirmó por hidrólisis de 156 en ácido sulfúrico al 30%, obteniéndose 2-(3,5-dimetilfenil)-4,5-di-(4-piridil)-imidazol, 160, cuyo espectro IR presenta una banda ancha a 3200-2500  $\text{cm}^{-1}$  de C=N. El espectro de RMN registrado en dimetilsulfóxido, muestra a  $\delta$  ppm 2,30 un singlete de los dos metilos aromáticos, a 6,95 un singlete del hidrógeno contiguo al nitrógeno del imidazol, entre 7,25 y 7,35 un multiplete que integra cinco hidrógenos correspondientes al hidrógeno en para del fenilo y a los





protones  $H_3$  y  $H_5$  de los dos anillos de piridina, a 7,60 un singlete asignable a los dos hidrógenos en orto del fenilo y a 8,40 un doblete que integra cuatro hidrógenos de los protones  $H_2$  y  $H_6$  de los dos anillos de piridina. El espectro de masas presenta el ión molecular a  $m/e$  326 (100). La estructura de este compuesto confirma, asimismo, la estructura propuesta para el sulfuro de partida.

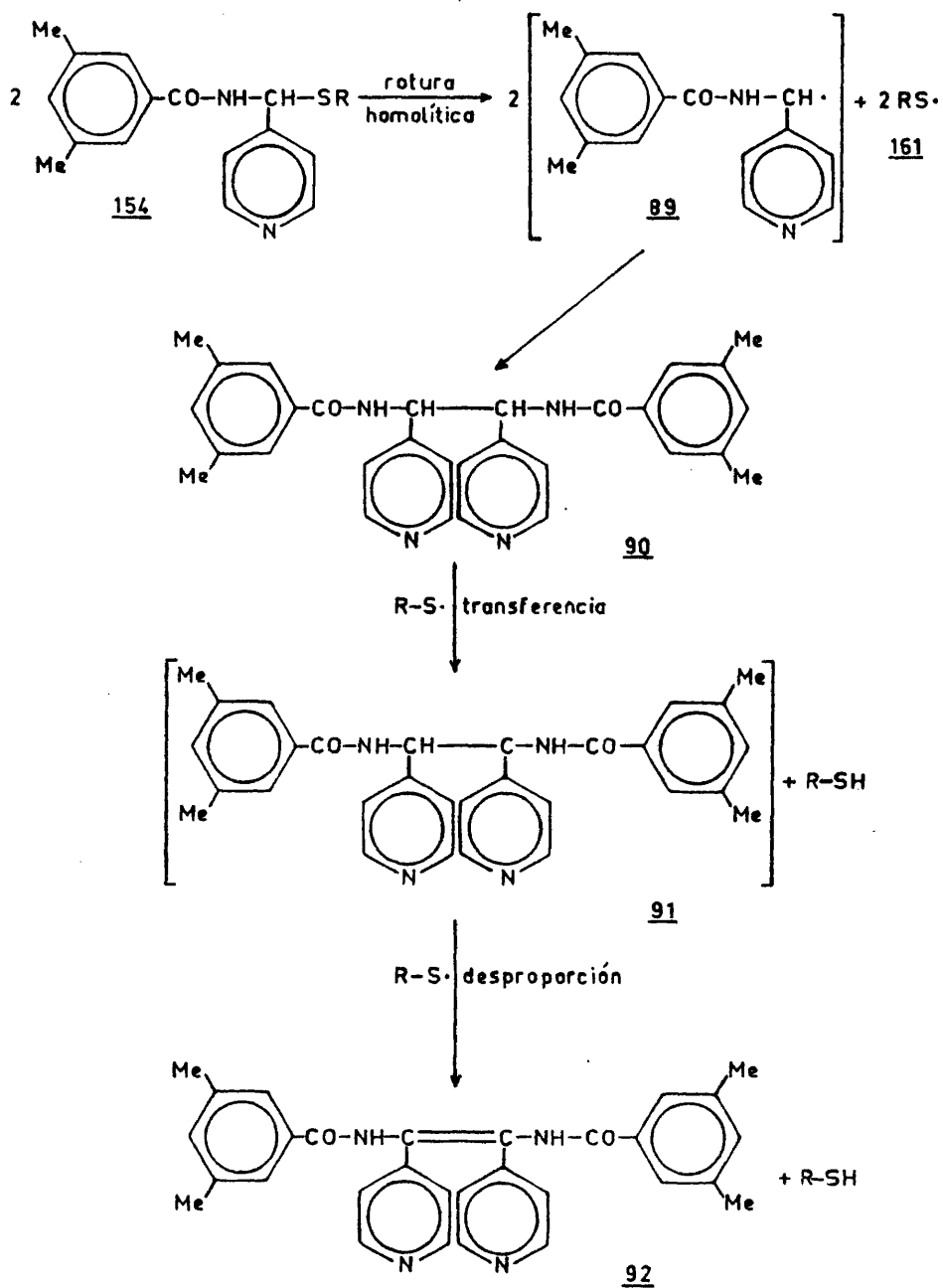
#### REACTIVIDAD DE LOS SULFUROS

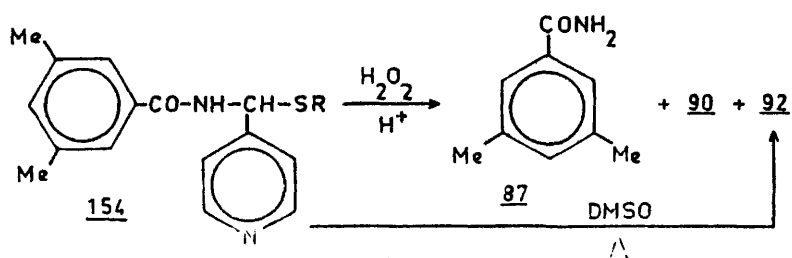
El hecho de que los tioéteres 154 manifiesten con el tiempo el olor característico de los tioles, parece indicar la existencia de descomposición espontánea, que puede seguirse por la variación del punto de fusión, así como por la aparición en las placas de cromatografía en capa fina (Silicagel 60F<sub>254</sub>, benceno-etanol 9:1) de la mancha correspondiente a la N,N'-di-(3,5-dimetilbenzoil)-1,2-di-(4-piridil)-viniléndiamina, 92. Esta descomposición que, prácticamente llega a ser total, tiene lugar incluso a  $-10^{\circ}\text{C}$ .

En el ensayo de oxidación de 154c con dimetilsulfóxido (99), se obtiene 92 como único producto. Cuando la oxidación de 154a-c se lleva a cabo con peróxido de hidrógeno en un medio de ácido acético<sup>(7)</sup>, o con peróxido de hidrógeno y ácido wolfrámico (100), se obtiene una mezcla de productos, entre los que se identifican 3,5-dimetilbenzamida (87), 90 y 92, con rendimientos medios aproximados del 25, 30 y 40%, respectivamente.

La formación de 92 y 90, tanto en la descomposición espontánea como en los intentos de oxidación, parece indicar que

## ESQUEMA VII





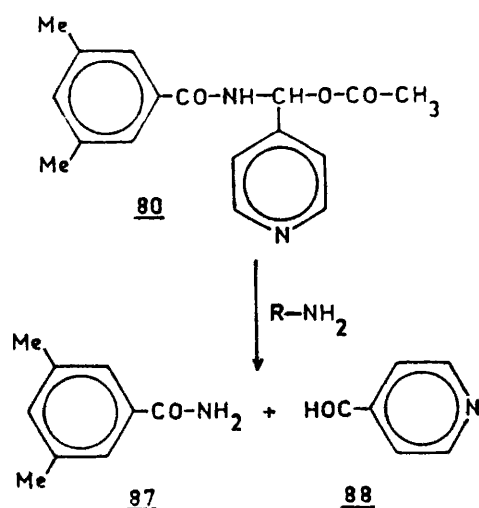
los tioéteres dan con facilidad roturas homolíticas con formación de los radicales 89 y 161. La coligación de 89 suministraría 90, que se convierte en 92 de la forma habitual, como se indica en el esquema VII.

Sin embargo, cuando la reacción de la N-[( $\alpha$ -acetoxi)-4-piridilmetil]-3,5-dimetilbenzamida se efectúa con tercbutanol, se obtiene [(3,5-dimetilbenzoilamino)(4-piridil)]-metil-tercbutil-eter, producto totalmente estable, facilmente justificable por la menor facilidad de los éteres para dar rupturas homolíticas.

### III.5 REACCION DE LA N-(4-PIRIDILMETIL)-3,5-DIMETILBENZAMIDA Y LA N-[( $\alpha$ -ACETOXI)-4-PIRIDILMETIL]-3,5-DIMETILBENZAMIDA CON AMINAS.

En la reacción de la N-(4-piridilmetil)-3,5-dimetilbenzamida con amiduro sódico, en las condiciones de una reacción de Tchitchibabin, no se obtiene la aminopiridina esperada, sino la 3,5-dimetilbenzamida.

En la reacción entre la N-[( $\alpha$ -acetoxi)-4-piridilmetil]-3,5-dimetilbenzamida y diversas aminas, se obtiene, en todos los casos, 3,5-dimetilbenzamida, acompañada del 4-piridinaldehído, que se identificó vía 2,4-dinitrofenilhidrazona.

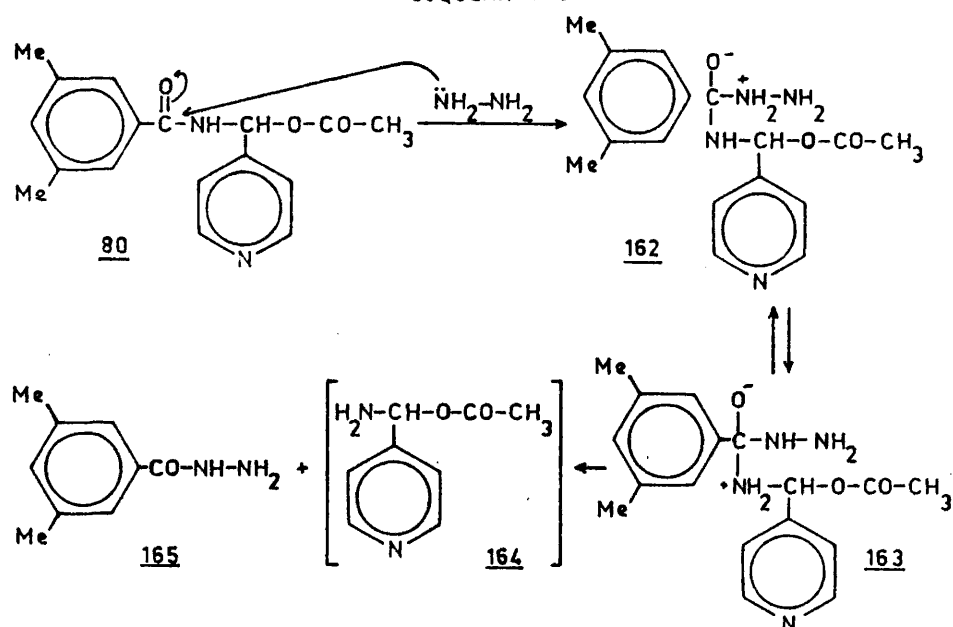


Sin embargo, cuando se efectúa la reacción de la N-[( $\alpha$ -acetoxi)-4-piridilmetil]-3,5-dimetilbenzamida con hidrazina, lo que se obtiene es la hidrazida del ácido 3,5-dimetilbenzoico, **165**. Este resultado parece indicar que la reacción transcurre, en este caso, por un ataque nucleófilo de la hidrazina al carbonilo de **80** (esquema VIII).

La reacción de **80** con cianamida da lugar a N,N'-di-(3,5-dimetilbenzoil)-1,2-di-(4-piridil)-etiléndiamina, **90**, y N,N'-di-(3,5-dimetilbenzoil)-1,2-di-(4-piridil)-viniléndiamina, **92**, como productos finales, acompañando a la cianoguanidina, producto de dimerización de la cianamida.

Este resultado puede explicarse por la menor nucleofilia

ESQUEMA VIII



de la cianamida, lo que permite que la reacción transcurra por la vía radicalica, a través del intermedio **89**, como se indicó en el esquema III.

### III.6 REACCION DEL N-OXIDO DE LA N-(4-PIRIDILMETIL)-3,5-DIMETILBENZAMIDA CON GRUPOS METILENO ACTIVOS Y ANHIDRIDO ACETICO.

#### III.6.1 MALONONITRILLO

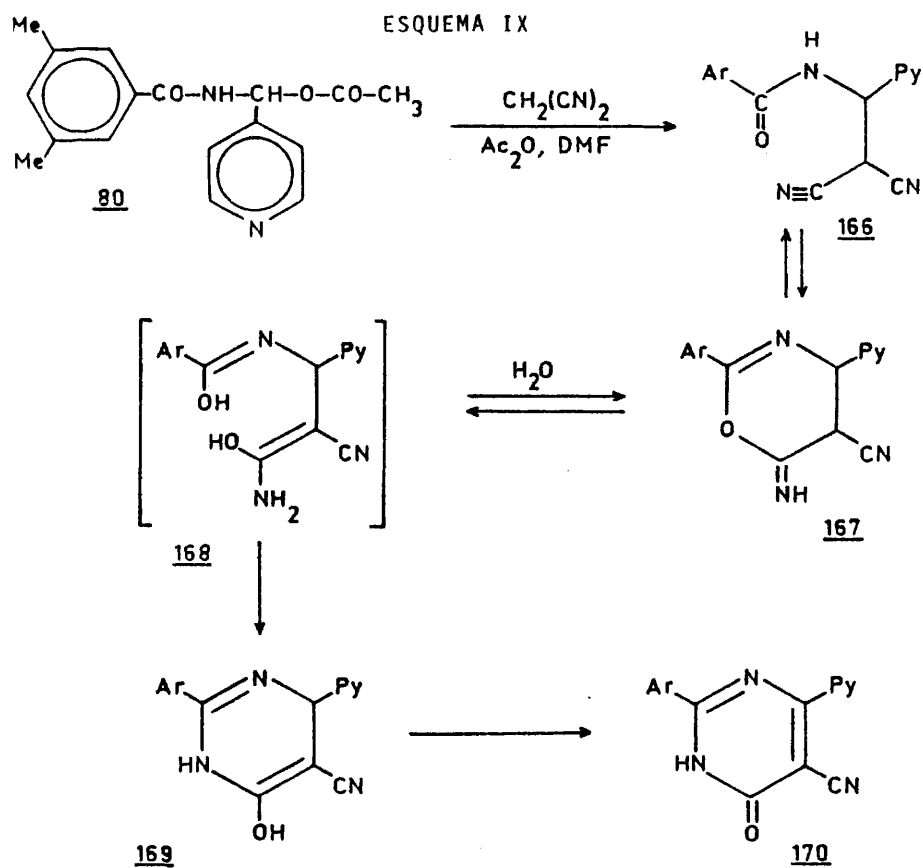
Cuando se hace reaccionar el N-óxido de la N-(4-piridilmetil)-3,5-dimetilbenzamida con malononitrilo a 80°C en dimetilformamida, y en presencia de anhídrido acético, se obtiene la 6-(3,5-dimetilfenil)-3-ciano-4-(4-piridil)-1H-2-pirimidona, 170.

Por analogía con otras reacciones llevadas a cabo en este medio, se supuso que el primer paso de la reacción sería la formación de 80, seguida de la formación del  $\alpha$ -dicianometil derivado vía eliminación-adición. El producto así formado podría sufrir una ciclación interna por ataque nucleófilo del oxígeno carbonílico al grupo ciano, de forma semejante a la propuesta por Soto y col.<sup>(101)</sup> para la formación de 4-H-piranos a partir de  $\alpha$ -benzoilcinamonitrilos, que finalmente da lugar a la 6-(3,5-dimetilfenil)-3-ciano-4-(4-piridil)-1H-2-pirimidona, según el mecanismo indicado en el esquema IX.

Para confirmar este mecanismo, se efectuó la reacción de la N-[( $\alpha$ -acetoxi)-4-piridilmetil]-3,5-dimetilbenzamida con malononitrilo en cloroformo, obteniéndose 170.

La estructura de 170 se determinó por sus datos espectroscópicos y análisis elemental. El espectro de masas muestra el ión molecular a m/e 302. Su espectro IR presenta bandas a 3220, 2230 y 1665  $\text{cm}^{-1}$  de NH, CN y CO, respectivamente. El espectro  $^1\text{H}$ -RMN, registrado en ácido trifluoroacético, muestra a  $\delta$  ppm 2,50 un singlete correspondiente a dos metilos unidos a fenilo, a 7,53 un singlete correspondiente al protón  $\text{H}_4$  del fenilo, a 7,99 un singlete correspondiente a los protones  $\text{H}_2$  y  $\text{H}_6$  del fenilo y a 8,89 y 9,20 dos dobletes correspondientes al sistema AA'BB' de la piridina sustituida en posición 4. Finalmente, el espectro  $^{13}\text{C}$ -RMN

## ESQUEMA IX



muestra, entre otras señales, a  $\delta$  ppm 21,8 un singlete correspondiente a dos metilos unidos a fenilo, a 99,9 un singlete asignable al carbono unido al grupo ciano, a 113,7 un singlete correspondiente al grupo ciano y a 155,3 un singlete correspondiente al grupo ceto. El resto de las señales se corresponden bien con el número de carbonos diferentes que aparecen en la estructura propuesta, pero resultan de difícil asignación dada la escasez de datos disponibles.



Por último, se efectuó un estudio de la influencia de las condiciones en que se lleva a cabo la reacción sobre el rendimiento de la misma, encontrándose que, cuando se efectúa en cloroformo y en presencia de una base como la trietilamina, se obtienen trómeros del malononitrilo, cuya formación se encuentra descrita en la literatura en condiciones análogas<sup>(102)</sup>. Sin embargo, si se emplea como base el etóxido sódico y se añade después de dos horas a reflujo, se obtiene sólo la 6-(3,5-dimetilfenil)-3-ciano-4-(4-piridil)-1H-2-pirimidona, 170, aunque con un rendimiento muy bajo.

En la reacción de 80 con malononitrilo empleando benceno como disolvente, se obtiene 170 con buen rendimiento cuando la mezcla se deja a temperatura ambiente durante varios días. Sin embargo, si la reacción se hace a reflujo, el rendimiento es mínimo (7) obteniéndose un elevado porcentaje de 3,5-dimetilbenzamida.

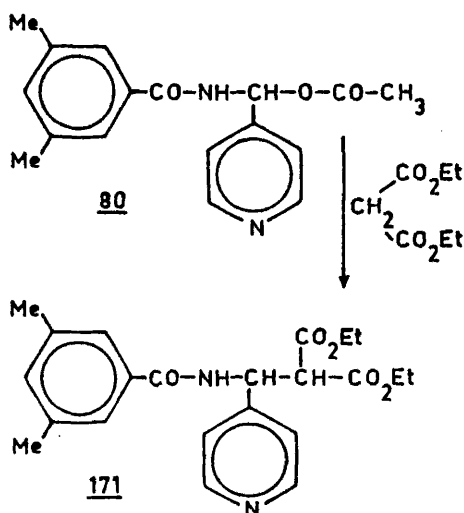
Se ha comprobado que la 6-(3,5-dimetilfenil)-3-ciano-4-(4-piridil)-1H-2-pirimidona sobre células HeLa.

### III.6.2 MALONATO DE DIETILO

Cuando se hace reaccionar el N-óxido de la N-(4-piridilmetil)-3,5-dimetilbenzamida con malonato de dietilo en presencia de anhídrido acético a 80°C, se obtiene la N-[( $\alpha$ -acetoxi)-4-piridilmetil]-3,5-dimetilbenzamida, 80, y cuando se efectúa la reacción a 140°C se obtienen N,N'-di-(3,5-dimetilbenzoil)-1,2-di-(4-

piridil)-etiléndiamina, 90, y N,N'-di-(3,5-dimetilbenzoil)-1,2-di-(4-piridil)-viniléndiamina, 92.

Sin embargo, cuando se trata 80 con malonato de dietilo en cloroformo y en presencia de trietilamina, a reflujo, se obtuvo el 2-carbetoxi-3-(3,5-dimetilbenzoilamino)-3-(4-piridil)-propanoato de etilo, 171, con buen rendimiento.



La estructura de 171 se determinó por sus datos espectroscópicos y análisis elemental. El espectro IR presenta bandas a 3220 y 3180 cm<sup>-1</sup> de NH y a 1755 y 1725 cm<sup>-1</sup> de CO. El espectro RMN, registrado en deuterocloroformo, presenta a δ ppm 1,2 un multiplete correspondiente a los dos metilos de los dos grupos etilo, a 2,35 un singlete correspondiente a dos metilos unidos a fenilo, a 4,1 un multiplete que corresponde a los metilenos de los etilos y al grupo CH unido a los dos grupos carbetóxido, a 5,9 un multiplete correspondiente al CH unido a la piridina, a 6,7-7,2 un multiplete aromático que engloba los protones H<sub>2</sub>, H<sub>4</sub> y H<sub>6</sub> del fenilo

y H<sub>3</sub> y H<sub>5</sub> de la piridina, a 7,9 un doblete correspondiente al protón del NH y a 8,4 un doblete correspondiente a los protones H<sub>2</sub> y H<sub>6</sub> de la piridina.

A continuación se estudió la amonólisis de 171 a fin de obtener grupos amida, que suelen ser activos a nivel del sistema nervioso central, y un análogo del antiepiléptico beclamida(2).

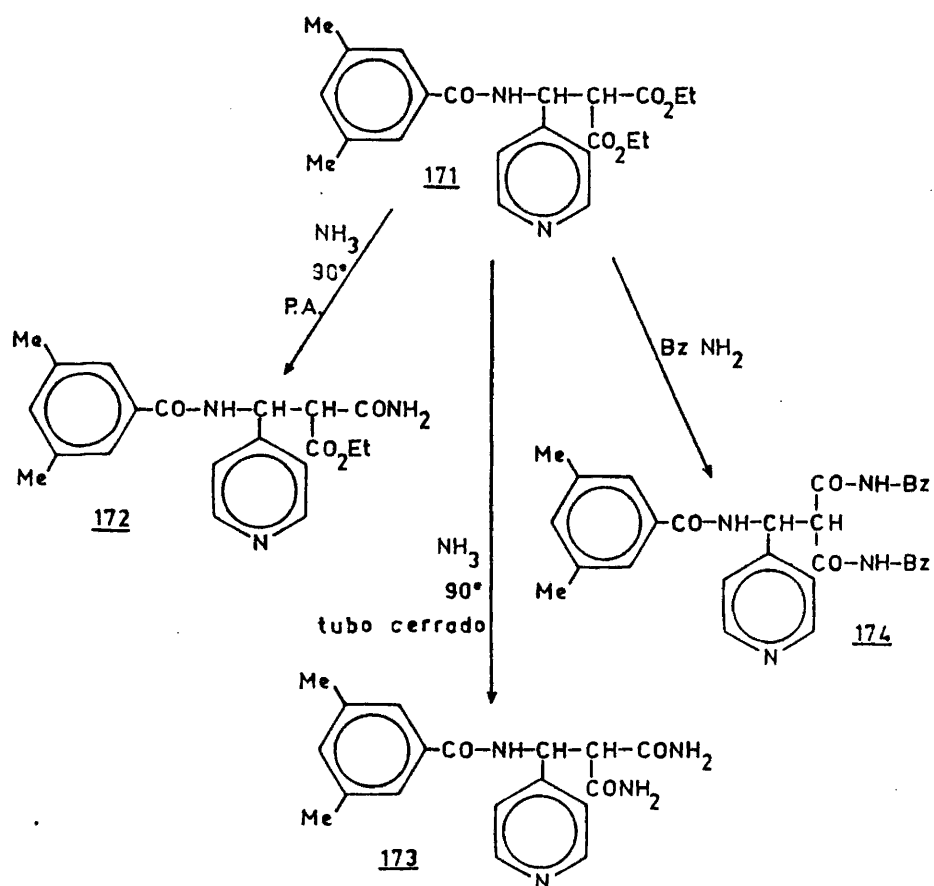
La reacción con amoníaco concentrado a presión atmosférica y 90°C, da lugar a la 2-carbetoxi-3-(3,5-dimetilbenzoilamino)-3-(4-piridil)-propionamida, 172, con un 47% de rendimiento, mientras que la reacción en tubo cerrado a la misma temperatura, proporciona la 2-carbamoil-3-(3,5-dimetilbenzoilamino)-3-(4-piridil)-propionamida, 173, con un 60% de rendimiento,

Al efectuar la amonólisis con bencilamina a reflujo, se obtiene la 2-(N-bencilcarbamoil)-3-(3,5-dimetilbenzoilamino)-3-(4-piridil)-N-bencilpropionamida, 174, con un 55% de rendimiento.

Sin embargo, cuando se intenta la condensación del 2-carbetoxi-3-(3,5-dimetilbenzoilamino)-3-(4-piridil)-propanoato de etilo con urea en presencia de etóxido sódico, buscando la obtención de derivados del ácido barbitúrico, se obtiene la 3,5-dimetilbenzamida, 87.

Las estructuras de estos compuestos se determinaron por sus datos espectroscópicos y análisis elemental. El espectro IR de 172 presenta a 3450, 3370, 3280 y 3200 cm<sup>-1</sup> bandas de tensión de NH, mientras que el de 173 lo hace a 3450, 3360, 3280 y 3190 cm<sup>-1</sup> y el de 174 a 3200 cm<sup>-1</sup>. Las bandas de tensión CO aparecen a 1765 y 1725 cm<sup>-1</sup> para 172, a 1670 y 1630 cm<sup>-1</sup> para 173 y a 1670 cm<sup>-1</sup> para 174.

## ESQUEMA X

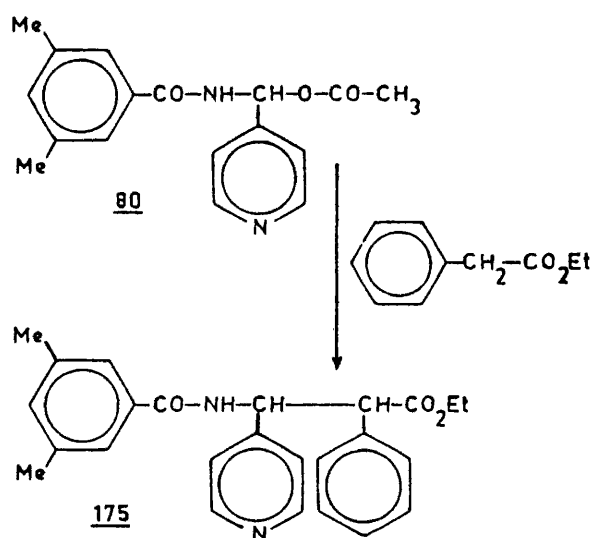


En el espectro RMN todos ellos presentan las señales correspondientes al sistema AA'BB' de la piridina sustituida en posición 4, al grupo CHR y al grupo 3,5-dimetilbenzoilo. Aparte de estas señales, en el espectro de 172 aparecen a  $\delta$  ppm 1,3 un triplete correspondiente al metilo del etilo, a 4,4 un multiplete correspondiente al metileno del etilo y al CH unido a los grupos carbetóxico y carbamóilo. En el espectro de 173 aparecen a  $\delta$  ppm 4,5 u doblete correspondiente al CH unido a dos grupos carbamóilo.

lo y a 7,5 y 8,6 dos señales correspondientes a un NH cada una. Por último, el espectro de 174 presenta a  $\delta$  ppm 7,1 un multiplete correspondiente a trece protones aromáticos, que engloba los tres del fenilo monosustituido y los diez de los dos fenilos monosustituídos.

### III.6.3 FENILACETATO DE ETILO

Cuando se hace reaccionar el N-óxido de la N-(4-piridil metil)-3,5-dimetilbenzamida con fenilacetato de etilo en presencia de anhídrido acético, se obtienen, como en el caso anterior, 80, 90 y 92.



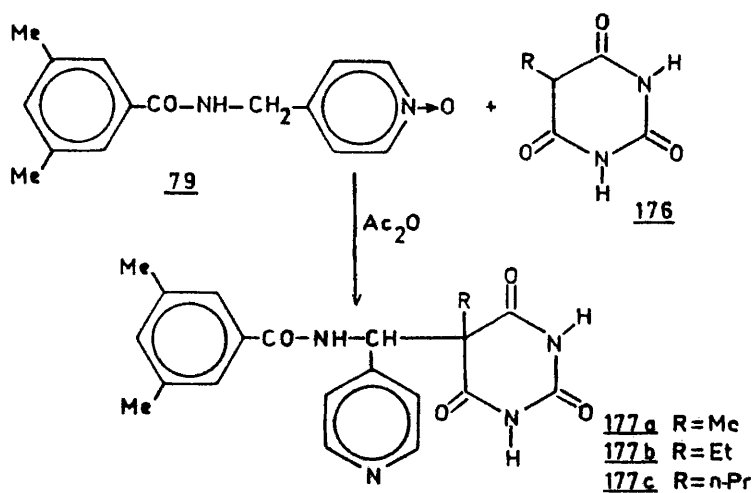
Sin embargo, en la reacción de 80 con fenilacetato de etilo en cloroformo y en presencia de trietilamina, se obtienen sólo trazas del 3-(3,5-dimetilbenzoilamino)-2-fenil-3-(4-piridil)-propanoato de etilo, 175, acompañado de 90 y 92, prácticamente con los rendimientos habituales.

Estos resultados parecen indicar que el mecanismo es análogo al señalado anteriormente para el malonato de dietilo, y que las diferencias encontradas en los productos de reacción se deben a que el metileno del fenilacetato de etilo es menos activo que los anteriores.

#### III.6.4 ACIDOS 5-ALQUILBARBITURICOS

Cuando se hace reaccionar el N-óxido de la N-(4-piridilmetil)-3,5-dimetilbenzamida con ácido 5-metilbarbitúrico, 5-etilbarbitúrico ó 5-n-propilbarbitúrico en anhídrido acético a 70°C, se obtiene, en todos los casos, el ácido 5-alkil-5-[(3,5-dimetilbenzoilamino)(4-piridil)-metil]-barbitúrico correspondiente, 177.

Los compuestos obtenidos se han caracterizado e identificado por sus datos espectroscópicos y análisis elemental. El espectro IR de los tres presenta bandas a 3400 y 3240  $\text{cm}^{-1}$  de NH, a 1750 y 1700  $\text{cm}^{-1}$  de CO, correspondientes a la fracción de ácido barbitúrico de la molécula, y a 1670  $\text{cm}^{-1}$  de CO de la fracción amida.



Los espectros RMN, registrados en ácido trifluoracético, presentan a  $\delta$  ppm 2,3 un singlete correspondiente a los metilos unidos a fenilo, a 6,2 un doblete correspondiente al CH unido a la piridina, a 7,2 un multiplete correspondiente a los protones  $H_2$ ,  $H_4$  y  $H_6$  del fenilo, a 8,0 un doblete correspondiente a los protones  $H_3$  y  $H_5$  de la piridina, a 8,6 un doblete correspondiente a los protones  $H_2$  y  $H_6$  de la piridina y a 8,8 un singlete correspondiente a un NH, aparte de las señales debidas al grupo alquilo correspondiente.

Este resultado es de gran interés al haberse formado unos compuestos en los que se conjugan la estructura de la Pico-bencida y la de los barbitúricos. Estos productos han presentado en el estudio farmacológico primario una gran actividad depresora del Sistema Nervioso Central.

## III.6.5 ACIDO HIPURICO

La reacción del N-óxido de la N-(4-piridilmetil)-3,5-dimetilbenzamida, 79, con ácido hipúrico a 70°C en anhídrido acético, da lugar a la 4-[(3,5-dimetilbenzoilamino)(4-piridil)]-metilén-2-fenil-5-oxazolona, 184, mezclada con 90, de la que se separa por recristalización.

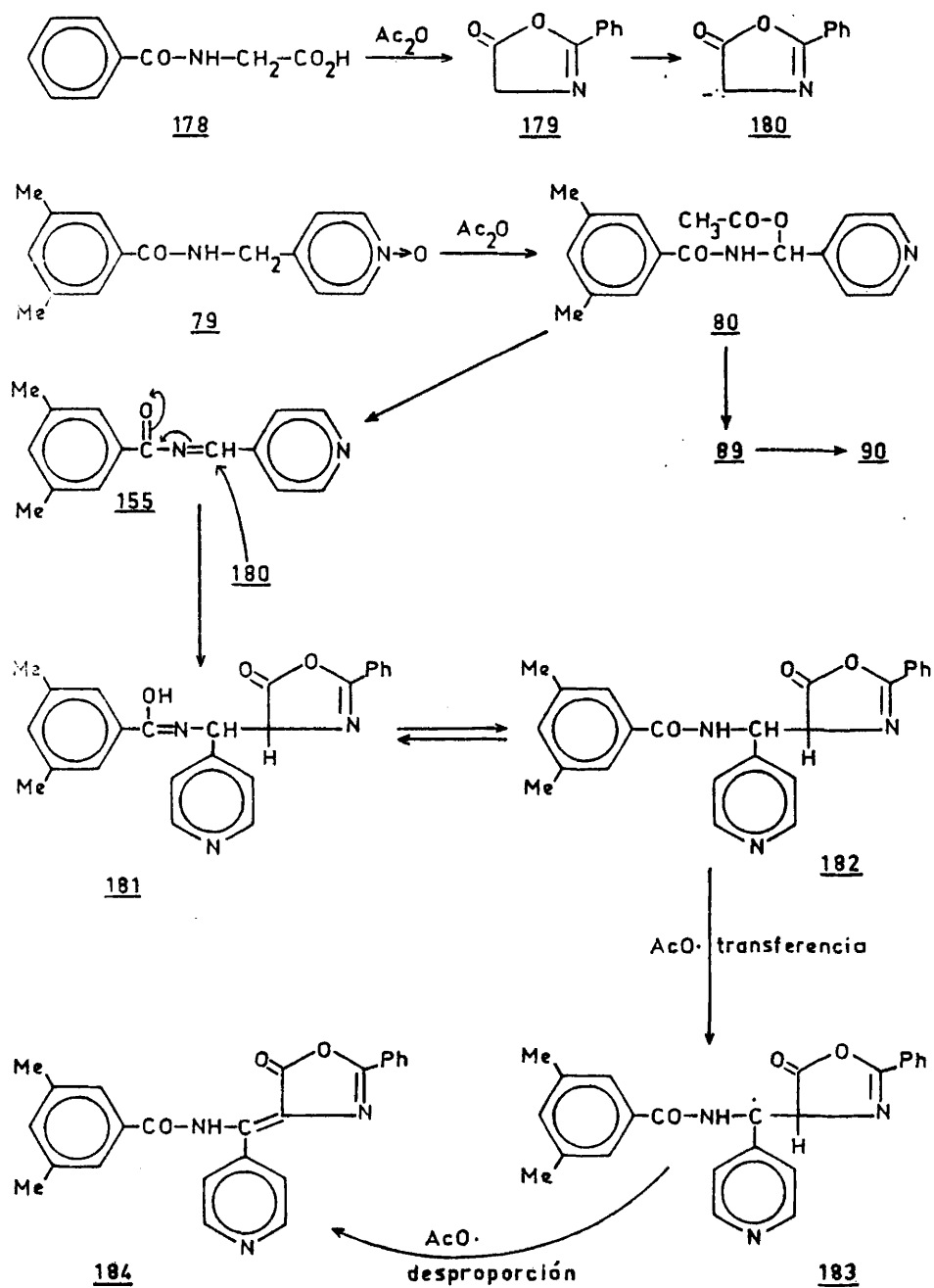
De forma análoga a la síntesis de Erlenmeyer de azlactonas, se ha considerado que el primer paso de la reacción sería la ciclación del ácido hipúrico para dar la 2-fenil-5-oxazolona, 179, que, al igual que en los casos vistos anteriormente, daría origen a 182 por adición tipo Michael a la acilimina 155. 182 se transformaría en 184 por un mecanismo radicalico, vía transferencia seguida de desproporción, de forma semejante a la formación de 90 y 92 (esquema III), y más aún, teniendo en cuenta que 90 aparece como subproducto de la reacción, lo que indica la existencia de procesos radicalicos.

Para conocer si, efectivamente, 80 es un intermedio de la reacción, se trató con la 2-fenil-5-oxazolona, 179, en cloroformo y en presencia de trietilamina, obteniéndose 184 y 4-[(3,5-dimetilbenzoilamino)(4-piridil)]-metil-2-fenil-5-oxazolona, 182, que se separaron por cromatografía en columna.

Los resultados obtenidos parecen avalar la existencia de los dos mecanismos indicados. Por una parte, uno iónico, de adición tipo Michael a la acilimina 155 para dar 182, y, por otra, un mecanismo radicalico, que da origen a 90 y a 184.



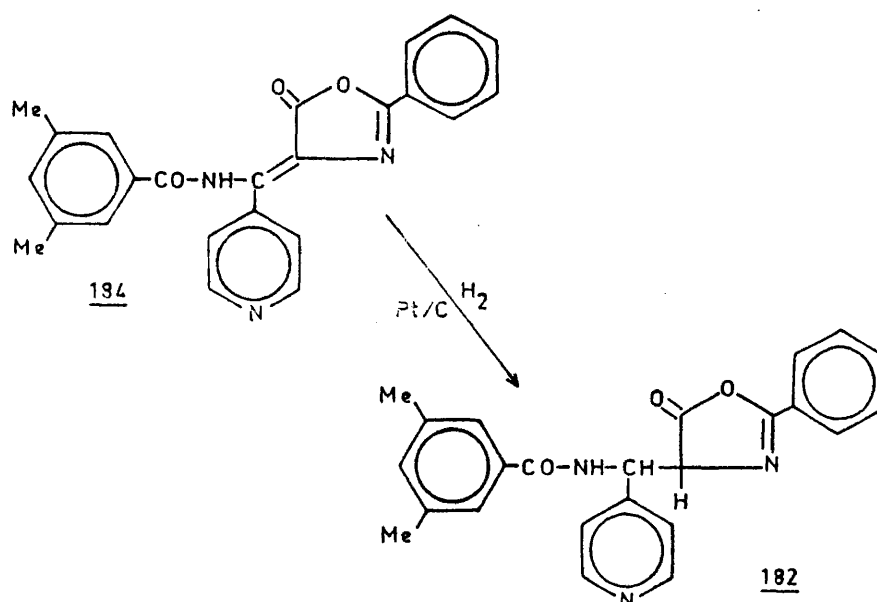
## ESQUEMA XI



La estructura de 184 se determinó por sus datos espectroscópicos y analíticos. El espectro IR presenta bandas a 3300 y 1640  $\text{cm}^{-1}$  de NH y CO amídico, a 1700  $\text{cm}^{-1}$  de C=N y a 1730  $\text{cm}^{-1}$  de CO lactámico. El espectro RMN, registrado en ácido trifluoracético, presenta a  $\delta$  ppm 2,3 un singlete correspondiente a dos metilos unidos a fenilo, a 7,4 un multiplete correspondiente a los cinco protones del fenilo en posición 2 de la oxazolona y al protón  $\text{H}_4$  del otro fenilo, a 7,8 un doblete correspondiente a los protones  $\text{H}_2$  y  $\text{H}_6$  de este fenilo, y a 8,2 y 8,7 dos dobletes correspondientes al sistema AA'BB' de la piridina sustituida en posición 4.

La estructura de 182 se determinó, asimismo, por sus datos espectroscópicos y analíticos. El espectro IR presenta bandas a 3320 y 1640  $\text{cm}^{-1}$  de NH y CO amídico, a 1700  $\text{cm}^{-1}$  de C=N y a 1740  $\text{cm}^{-1}$  de CO lactámico. El espectro RMN, registrado en ácido trifluoracético, presenta a  $\delta$  ppm 2,4 un singlete correspondiente a dos metilos unidos a fenilo, a 5,6 una señal ancha correspondiente al CH unido al anillo de piridina, a 6,1 una señal ancha correspondiente al CH del anillo de oxazolona, entre 7,1 y 7,8 un multiplete correspondiente a ocho protones aromáticos y a 8,2 y 8,7 dos dobletes correspondientes al sistema AA'BB' de la piridina sustituida en posición 4.

Para confirmar la relación estructural existente entre 182 y 184, se procedió a la hidrogenación de este último a 2,5 atm. de presión en un aparato Parr, en presencia de Pt/C al 10%, obteniéndose 182 con rendimiento prácticamente cuantitativo.



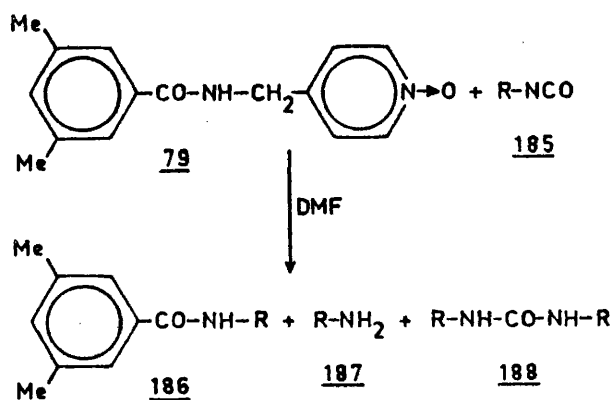
Por último, se intentó la reducción de la 4-[(3,5-dimetilbenzoilamino)(4-piridil)]-metilén-2-fenil-5-oxazolona, 184, con fósforo rojo y ácido yodhídrico<sup>(103)</sup>, obteniéndose un 80% de ácido 3,5-dimetilbenzoico y ninguna traza del aminoácido deseado.

### III.7 REACCION DEL N-OXIDO DE LA N-(4-PIRIDILMETIL)-3,5-DIMETILBENZAMIDA CON ISOCIANATOS.

Cuando se lleva a cabo la reacción del N-óxido de la N-(4-piridilmetil)-3,5-dimetilbenzamida con isocianato de etilo, isocianato de tercbutilo o isocianato de  $\alpha$ -naftilo, no se obtiene, en ninguno de los casos, la introducción de la función amina sustituida en el anillo de piridina, ni se detecta la formación de

los 1,2-dihidroderivados intermedios reseñados en los antecedentes bibliográficos de esta memoria, sino que se obtienen únicamente productos de descomposición del isocianato.

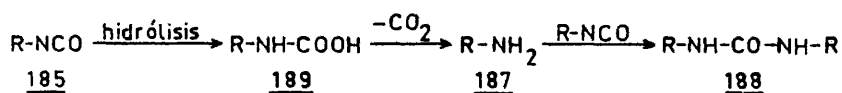
En todos los casos estudiados se aisló la amina correspondiente, la urea disustituida y la 3,5-dimetilbenzoilamina correspondiente, como se detalla en la parte experimental para el caso del isocianato de  $\alpha$ -naftilo.



Los resultados obtenidos están de acuerdo con lo publicado por Hamana y col.<sup>(65)</sup> referente a la poca reactividad de los N-óxidos de piridina en este tipo de reacciones, y con la afirmación de Abramovitch y col.<sup>(68)</sup> sobre la disminución de la velocidad de adición inicial del N-óxido al dipolarófilo, cuando los sustituyentes del primero suponen una disminución de su basicidad.

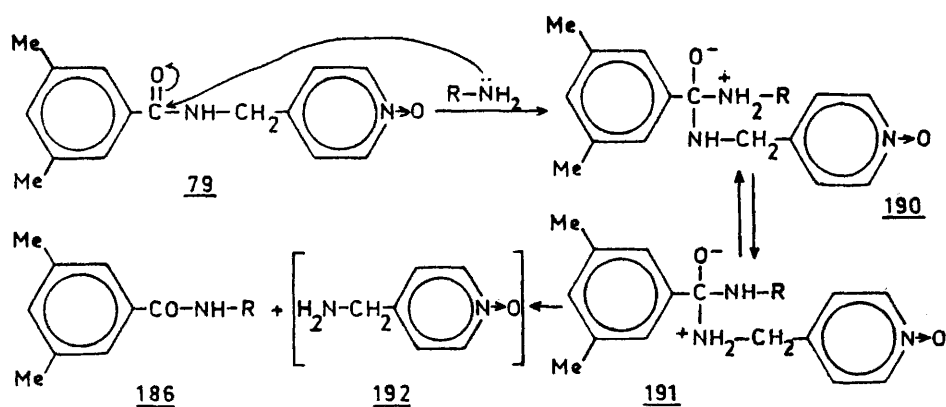
Las reacciones competitivas con la anterior, que predominan en nuestro caso, son dos. En primer lugar está la hidrólisis del isocianato en el medio de reacción, para dar un ácido carbámico, que se descompone espontáneamente, con pérdida de  $\text{CO}_2$ , para dar la amina. Esta amina es capaz de reaccionar con el iso-

cianato inalterado presente en el medio para dar la urea disustituida simétrica.



En segundo lugar tenemos la reacción de la amida con la amina formada anteriormente, posible por la permanencia de las mismas durante un periodo de tiempo suficiente y a temperatura elevada, según el mecanismo propuesto en el esquema XII, aunque el producto 192 no se ha aislado.

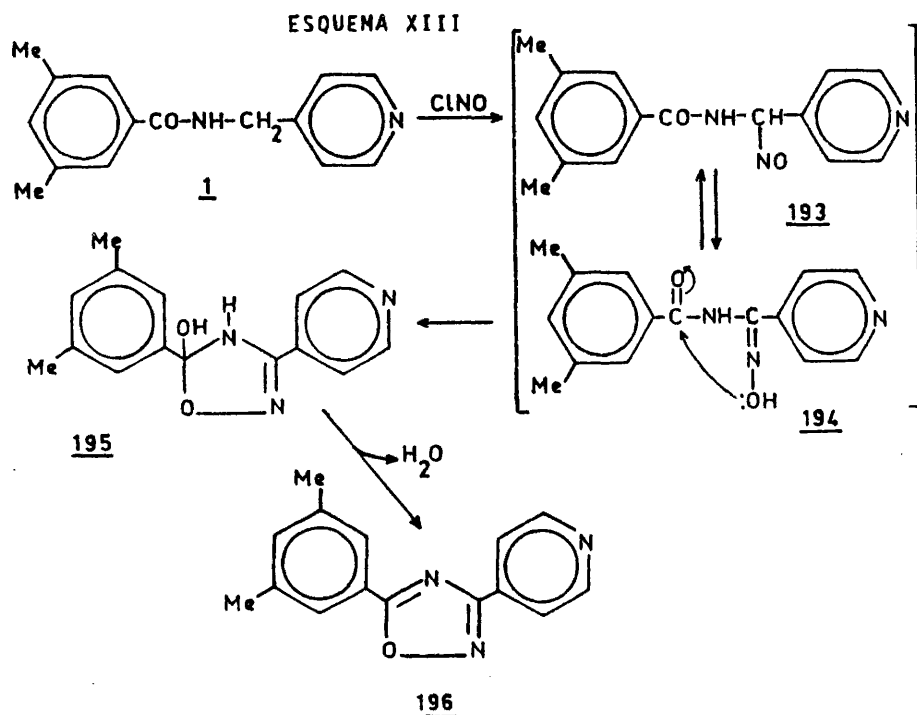
ESQUEMA XII



### III.8 REACCION DE N-PIRIDILMETIL-BENZAMIDAS CON CLORURO DE NITROSILLO.

Cuando se efectúa la reacción de la N-(4-piridilmetil)-3,5-dimetilbenzamida con cloruro de nitrosilo, se obtiene el 5-

(3,5-dimetilfenil)-3-(4-piridil)-1,2,4-oxadiazol, 196, como único producto identificable. El mecanismo previsible para la formación del oxadiazol es la nitrosación inicial del grupo metileno activo de la N-(4-piridilmetil)-3,5-dimetilbenzamida para formar el hidroximinoderivado 194, seguido de ciclación por ataque nucleófilo del OH de la oxima al grupo carbonilo (esquema XIII).



Para confirmar que el ataque del cloruro de nitrosilo tiene lugar en el metileno debido a la reactividad elevada de éste, se efectuó la reacción de la N-(3-piridilmetil)-3,5-dimetilbenzamida con cloruro de nitrosilo, en las mismas condiciones, sin haber observado modificación del producto de partida.

Cuando se trata la N-[( $\alpha$ -acetoxi)-4-piridilmetil]-3,5-

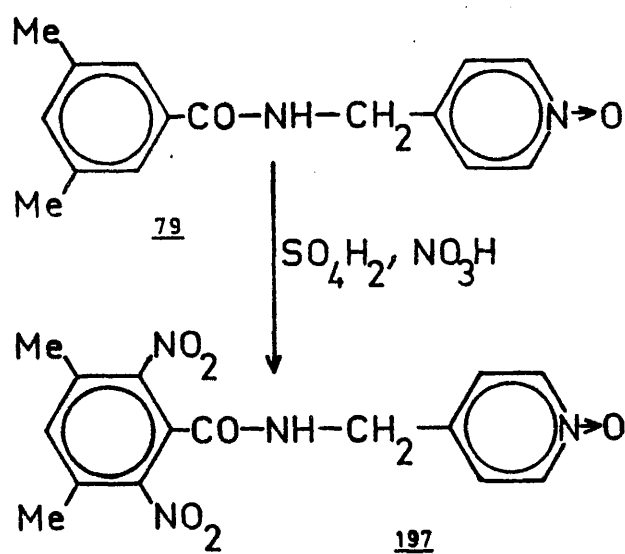
dimetilbenzamida con cloruro de nitrosilo en las mismas condiciones, se obtiene la 3,5-dimetilbenzamida, resultado que indica la no formación del oxadiazol en este caso, lo que aboga en favor del mecanismo propuesto.

Para conocer la generalidad de la reacción, se llevó a cabo la misma con la N-(4-piridilmetil)-2-metilbenzamida, la N-(4-piridilmetil)-3-metilbenzamida y la N-(4-piridilmetil)-4-metilbenzamida, obteniéndose, en todos los casos, los 1,2,4-oxadiazoles-3,5-disustituídos correspondientes.

La estructura de estos 1,2,4-oxadiazoles se determinó por sus datos espectroscópicos y analíticos, ya que todos ellos presentan las siguientes características. En el espectro IR no aparecen las bandas de NH y CO del compuesto de partida, siendo sustituidas por bandas a  $1610$  y  $1580\text{ cm}^{-1}$  de  $\text{C}=\text{N}$  y a  $750$  y  $700\text{ cm}^{-1}$  de  $\text{N}-\text{O}$ . En el espectro RMN presenta, únicamente, las señales correspondientes a los metilos unidos a fenilo, a los protones de dichos fenilos y al sistema AA'BB' de la piridina sustituida en posición 4.

### III.9 NITRACION DEL N-ÓXIDO DE LA N-(4-PIRIDILMETIL)-3,5-DIMETILBENZAMIDA.

La nitración del N-óxido de la N-(4-piridilmetil)-3,5-dimetilbenzamida en una mezcla de ácidos nítrico y sulfúrico, en condiciones suaves, conduce al N-óxido de la N-(4-piridilmetil)-3,5-dimetil-2,6-dinitrobenzamida, 197.

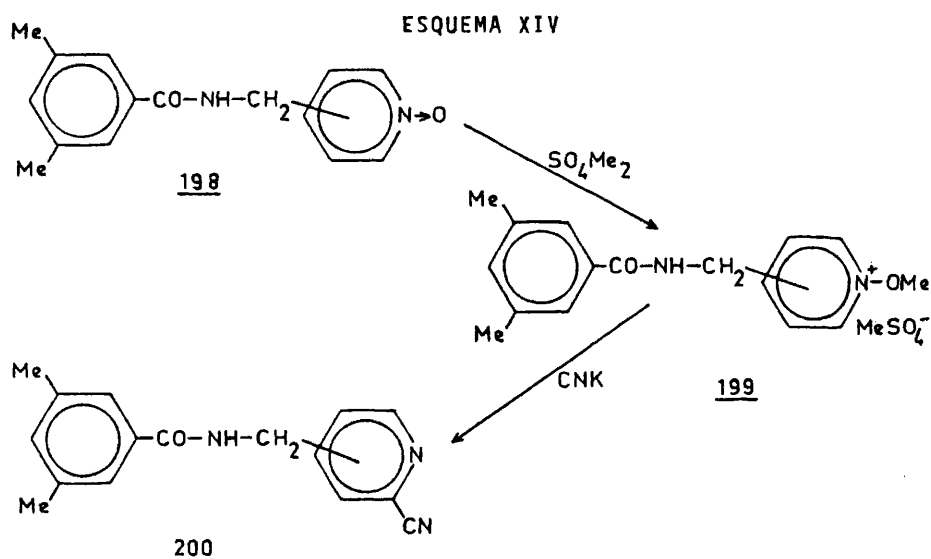


La estructura del compuesto obtenido se determinó por sus datos espectroscópicos y analíticos, ya que el espectro de masas presenta el ión molecular a  $m/e$  346, como pico base el  $m/e$  123 ( $\text{C}_6\text{H}_7\text{N}_2\text{O}$ ) y como segundo en importancia el 223 ( $\text{C}_9\text{H}_7\text{N}_2\text{O}_5$ ), que corresponden a la fragmentación típica de las amidas, y el espectro IR presenta bandas de  $\text{NO}_2$  a 1530 y 1360  $\text{cm}^{-1}$ . Por último, el espectro RMN, registrado en ácido trifluoracético, presenta a 7,4 un singlete correspondiente al protón  $\text{H}_4$  del fenilo y a 8,0 y 8,6 dos dobletes correspondientes al sistema AA'BB' de la piridina sustituida en posición 4, lo que confirma que los dos grupos nitro se encuentran en las posiciones 2 y 6 del fenilo.



III.10 REACCION DE N-OXIDOS DE N-PIRIDILMETIL-3,5-DIMETILBENZAMIDAS CON SULFATO DE DIMETILO Y CIANURO POTASICO.

Cuando se lleva a cabo la reacción del N-óxido de la N-(4-piridilmetil)-3,5-dimetilbenzamida, previamente metilado, con cianuro potásico, se obtiene la N-(2-ciano)-4-piridilmetil-3,5-dimetilbenzamida. Alternativamente, se efectuó la reacción del N-óxido de la N-(3-piridilmetil)-3,5-dimetilbenzamida, en las mismas condiciones, obteniéndose los productos esperados de sustitución en las posiciones 2 y 5 del anillo de piridina (esquema XIV).



Sin embargo, cuando se intenta introducir el grupo ciano en la cadena de la Picobencida, por reacción de la N-( $\alpha$ -acetoxi)-4-piridilmetil-3,5-dimetilbenzamida con cianuro potásico en dimetilsulfóxido<sup>(104)</sup>, se obtuvo 3,5-dimetilbenzamida junto a produc-

tos poliméricos cuya estructura no se pudo determinar.

III.11 REACCION DE LA N-(4-PIRIDILMETIL)-3,5-DIMETILBENZAMIDA  
CON OXICLORURO DE FOSFORO Y POSTERIOR TRATAMIENTO CON  
ZINC-ETANOL.

Cuando se intenta reducir la N-(4-piridilmetil)-3,5-dimetilbenzamida, por formación del complejo de Vilsmeier con oxiclорuro de fósforo, y posterior tratamiento con zinc-etanol, no se obtiene la amina secundaria esperada<sup>(105)</sup>, sino el fosfato del producto de partida, debido a la nula reactividad del mismo frente al oxiclорuro de fósforo.

La identidad de este compuesto se ha comprobado, en primer lugar, por cromatografía en capa fina con testigo y empleando diversos eluyentes, comprobándose que en todos ellos presenta el mismo  $R_f$  que la N-(4-piridilmetil)-3,5-dimetilbenzamida, y, en segundo, porque presenta sus mismas propiedades espectroscópicas.

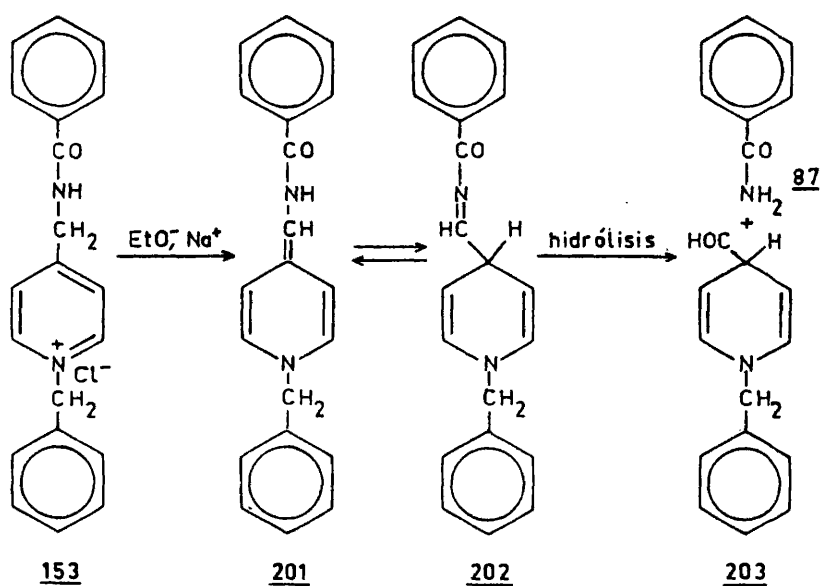
III.12 REACCIONES DEL CLORURO DE N-BENCIL-4-[(3,5-DIMETILBENZILAMINO)-METIL]-PIRIDINIO.

Las sales cuaternarias de piridinio se desprotonan muy fácilmente para dar enaminas altamente nucleófilas<sup>(106)</sup>. Esto sig-

nifica que las reacciones de condensación de las 4-alquilpiridinas se pueden efectuar mucho más rápidamente con las correspondientes sales cuaternarias que con los N-óxidos. Sin embargo, cuando se llevó a cabo la reacción del cloruro de N-bencil-4- (3,5-dimetilbenzoilamino)-metil -piridinio con etóxido sódico, se obtuvo únicamente 3,5-dimetilbenzamida.

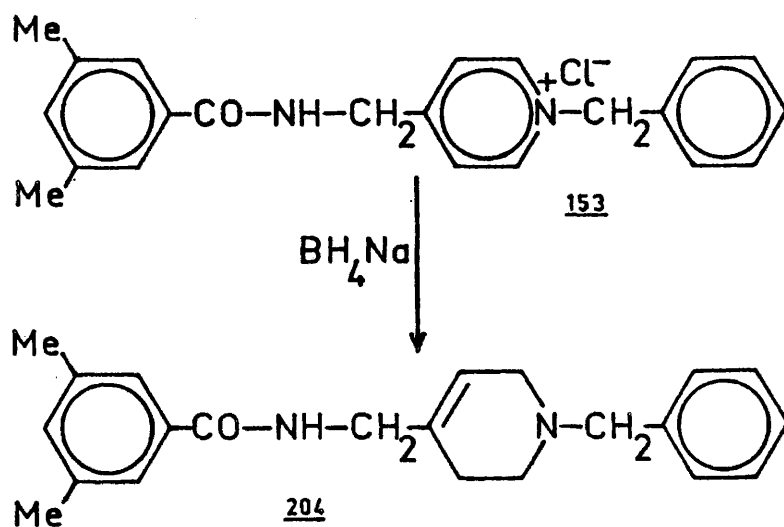
La obtención de este producto parece indicar la formación de la anhidrobase 201 en primer lugar, que está en equilibrio con 202, que se hidroliza posteriormente para dar la 3,5-dimetilbenzamida, según el esquema XV.

ESQUEMA XV



Por otra parte, el borohidruro sódico reduce las piridinas, o las sales de piridinio, a 1,2,5,6-tetrahidropiridinas y, en el caso de que estas posean grupos atractores de electrones, la reacción se puede detener en el dihidrointermedio<sup>(106)</sup>.

Cuando se lleva a cabo la reacción del cloruro de N-bencil-4-[(3,5-dimetilbenzoilamino)-metil]-piridinio con borohidruro sódico, en las condiciones indicadas por Büchi y col.<sup>(107)</sup> para obtener el dihidroderivado correspondiente, se obtiene la N-[(1-bencil-1,2,5,6-tetrahidro)-4-piridilmetil]-3,5-dimetilbenzamida.



La estructura del compuesto obtenido se ha determinado por sus datos espectroscópicos y analíticos. El espectro IR presenta bandas a  $3230$  y  $1650\text{ cm}^{-1}$  de NH y CO amídicos. El espectro RMN, registrado en deuterocloroformo, presenta a  $\delta$  ppm 2,2 un multiplete correspondiente a los dos protones de la posición 3 del anillo de tetrahidropiridina, a 2,3 un singlete correspondiente a dos metilos unidos a fenilo, a 2,5 un cuadruplete correspondiente a los dos protones de la posición 2 del anillo de tetrahidropiridina, a 2,9 un multiplete correspondiente a los dos protones de la posición 6 del anillo de tetrahidropiridina, a 3,5 un singlete corres-

pondiente al metileno unido al grupo amida, a 5,5 un multiplete correspondiente al protón olefínico de la posición 5 del anillo de tetrahidropiridina, a 6,0 un singlete ancho correspondiente al NH, a 6,9 un singlete correspondiente a los protones  $H_4$  de los fenilos y a 7,2 un singlete correspondiente al resto de los protones aromáticos.

84

#### IV.- PARTE EXPERIMENTAL

#### IV.1 SINTESIS DE N-PIRIDILMETILBENZAMIDAS

##### IV.1.1 METODOS GENERALES

Método a. - En un matraz de dos bocas de 100 ml de capacidad, provisto de agitador magnético, refrigerante de reflujo y embudo de adición, equipados con tubos de cloruro cálcico, se ponen 0,05 moles del cloruro de ácido correspondiente disueltos en 50 ml de cloroformo anhidro. A continuación se agregan, poco a poco y con agitación, 5,4 g (0,05 moles) de la aminometilpiridina correspondiente disueltos en 15 ml de cloroformo anhidro. Terminada la adición se calienta a reflujo durante tres horas. Se evapora el disolvente a presión reducida y el residuo obtenido se trata con ácido clorhídrico al 10% y éter. La fase acuosa decantada se alcaliniza, se extrae con varias porciones de cloroformo y la fase orgánica se seca con sulfato magnésico anhidro. Al eliminar el cloroformo a presión reducida, precipita la amida, que se cristaliza en el disolvente adecuado.

Método b. - En un matraz de dos bocas de 250 ml de capacidad, provisto de agitador magnético, tubo de cloruro cálcico y termómetro de baja temperatura, se ponen 0,05 moles del ácido correspondiente, 50 ml de acetona anhidra, y 5,0 g (0,05 moles) de trietilamina. La mezcla de reacción se enfría a  $-10^{\circ}\text{C}$  y a continuación se agregan, poco a poco y con agitación, 5,4 g (0,05 moles).

de cloroformiato de etilo, procurando que la temperatura no suba de  $-10^{\circ}\text{C}$ . Una vez terminada la adición se mantiene agitando durante una hora a esta temperatura y a continuación se añaden, de una vez, 5,4 g (0,05 moles) de la aminometilpiridina correspondiente disueltos en 25 ml de agua, agitándose media hora más a temperatura ambiente. Se evapora la acetona a vacfo, se alcaliniza con sosa al 10% y se elimina la trietilamina a presión reducida, precipitando la amida, que se cristaliza de la forma habitual.

Método c. - En un matraz de dos bocas de 250 ml de capacidad, provisto de agitador magnético y tubo de cloruro cálcico, se ponen 0,05 moles del ácido correspondiente y 150 ml de acetoni-trilo. Una vez disuelto el ácido se añaden 0,05 moles de la aminometilpiridina correspondiente y 0,05 moles de dicitclohexilcarbodi-imida. La mezcla de reacción se mantiene con agitación durante 24 horas a temperatura ambiente. Se filtra para separar el sólido formado y el filtrado se evapora a presión reducida, solidificando la amida, que se cristaliza de la forma habitual.

#### IV.1.2 N-(4-PIRIDILMETIL)-3,5-DIMETILBENZAMIDA (1)

Método c, Rto. 80%, P.f.  $104-106^{\circ}\text{C}$  (benceno-éter de petróleo).

Análisis calculado para  $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}$ :

C = 74,97; H = 6,71; N = 11,65

Encontrado:

C = 74,71; H = 6,52; N = 11,75



Espectro IR (BrK):  $\nu$  = 3280 (NH); 1630 (CO); 1600, 1520 (Ar)  $\text{cm}^{-1}$ .

Espectro RMN ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 2,30 (s, 6H,  $2\text{CH}_3$ ); 4,50 (d, 2H,  $\text{CH}_2$ ); 7,10 (m, 3H,  $\text{H}_3$  y  $\text{H}_5$ -piridina,  $\text{H}_4$ -fenilo); 7,40 (s, 2H,  $\text{H}_2$  y  $\text{H}_6$ -fenilo); 7,50 (t, 1H, NH); 8,40 (d, 2H,  $\text{H}_2$  y  $\text{H}_6$ -piridina) ppm.

#### IV.1.3 N-(3-PIRIDILMETIL)-3,5-DIMETILBENZAMIDA

Método a, Rto. 75%, P.f. 91-92°C (benceno-éter de petróleo).

Análisis calculado para  $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}$ :

C = 74,97; H = 6,71; N = 11,65

Encontrado:

C = 74,92; H = 6,73; N = 11,69

Espectro IR (BrK):  $\nu$  = 3250 (NH); 1630 (CO); 1600 (Ar)  $\text{cm}^{-1}$ .

Espectro RMN ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 2,30 (s, 6H,  $2\text{CH}_3$ ); 4,65 (d, 2H,  $\text{CH}_2$ ); 6,85 (s-ancho, 1H, NH); 7,15 (m, 1H,  $\text{H}_4$ -fenilo); 7,45 (m, 2H,  $\text{H}_2$  y  $\text{H}_6$ -fenilo); 7,65 (m, 1H,  $\text{H}_5$ -piridina); 7,80 (m, 1H,  $\text{H}_4$ -piridina); 8,50 (m, 1H,  $\text{H}_6$ -piridina); 8,60 (m, 1H,  $\text{H}_2$ -piridina) ppm.

#### IV.1.4 N-(2-PIRIDILMETIL)-3,5-DIMETILBENZAMIDA

Método a, Rto. 90%, P.f. 72-73°C (ciclohexano).

Análisis calculado para  $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}$ :

C = 74,97; H = 6,71; N = 11,65

Encontrado:

C = 75,09; H = 6,84; N = 11,82

Espectro IR (BrK):  $\nu$  = 3260 (NH); 1640 (CO); 1595, 1550 (Ar)  $\text{cm}^{-1}$ .

Espectro RMN ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 2,35 (s, 6H, 2 $\text{CH}_3$ ); 4,75 (d, 2H,  $\text{CH}_2$ ); 7,10-7,80 (m, 7H, 3H-fenilo,  $\text{H}_3$ ,  $\text{H}_4$  y  $\text{H}_5$ -piridina, NH); 8,60 (d, 1H,  $\text{H}_6$ -piridina) ppm.

#### IV.1.5 N-(4-PIRIDILMETIL)-2-METILBENZAMIDA

Método b, Rto. 50%, P.f. 146-148 (agua).

Análisis calculado para  $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}$ :

C = 74,31; H = 6,23; N = 12,38

Encontrado:

C = 74,08; H = 6,31; N = 12,49

Espectro IR (BrK):  $\nu$  = 3290 (NH); 1640 (CO); 1600, 1540 (Ar)  $\text{cm}^{-1}$ .

Espectro RMN ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 2,20 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ); 4,30 (d, 2H,  $\text{CH}_2$ ); 6,90 (m, 6H, 4H-fenilo,  $\text{H}_3$  y  $\text{H}_5$ -piridina); 7,35 (s-ancho, 1H, NH); 8,10 (d, 2H,  $\text{H}_2$  y  $\text{H}_6$ -piridina) ppm.

#### IV.1.6 N-(4-PIRIDILMETIL)-3-METILBENZAMIDA

Método a, Rto. 67%, P.f. 104-105°C (N,N-dimetilformamida-agua).

Análisis calculado para  $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}$ :

C = 74,31; H = 6,23; N = 12,38

Encontrado:

C = 74,50; H = 6,19; N = 12,35

Espectro IR (BrK):  $\nu$  = 3290 (NH); 1640 (CO); 1580, 1540 (Ar)  $\text{cm}^{-1}$

Espectro RMN ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 2,20 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ); 4,35 (d, 2H,  $\text{CH}_2$ ); 7,00 (m, 4H,  $\text{H}_3$  y  $\text{H}_5$ -piridina,  $\text{H}_4$  y  $\text{H}_5$ -fenilo); 7,40 (m, 2H,  $\text{H}_2$  y  $\text{H}_6$ -fenilo); 8,10 (m, 3H,  $\text{H}_2$  y  $\text{H}_6$ -piridina, NH) ppm.

#### IV.1.7 N-(4-PIRIDILMETIL)-4-METILBENZAMIDA

Método b, Rto. 70%, P.f. 130-131°C (agua).

Análisis calculado para  $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}$ :

C = 74,31; H = 6,23; N = 12,38

Encontrado:

C = 74,09; H = 6,22; N = 12,21

Espectro IR (BrK):  $\nu$  = 3220 (NH); 1640 (CO); 1600, 1540 (Ar)  $\text{cm}^{-1}$ .

Espectro RMN ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 2,40 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ); 4,60 (d, 2H,  $\text{CH}_2$ ); 7,20 (m, 4H,  $\text{H}_3$  y  $\text{H}_5$ -piridina,  $\text{H}_3$  y  $\text{H}_5$ -fenilo); 7,40 (s-ancho, 1H, NH); 7,75 (d, 2H,  $\text{H}_2$  y  $\text{H}_6$ -fenilo); 8,45 (d, 2H,  $\text{H}_2$  y  $\text{H}_6$ -piridina) ppm.

#### IV.1.8 N-ETIL-N-(4-PIRIDILMETIL)-3,5-DIMETILBENZAMIDA

Método a, Rto. 55%. P.e. 166-170°C/0,03 mm Hg

Análisis calculado para  $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}$ :

C = 76,08; H = 7,51; N = 10,44

Encontrado:

C = 75,81; H = 7,44; N = 10,74

Espectro IR (liq.):  $\nu$  = 1640 (CO); 1600, 1415 (Ar)  $\text{cm}^{-1}$ .

Espectro RMN ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 0,90 (t, 3H,  $\text{CH}_3\text{-CH}_2$ ); 2,1 (s, 6H, 2 $\text{CH}_3\text{-Ph}$ ); 3,2 (m, 2H,  $\text{CH}_3\text{-CH}_2$ ); 4,4 (s, 2H,  $\text{CH}_2\text{-Py}$ ); 6,8 (s, 3H,  $\text{H}_2$ ,  $\text{H}_4$  y  $\text{H}_6\text{-fenilo}$ ); 6,9 (d, 2H,  $\text{H}_3$  y  $\text{H}_5\text{-piridina}$ ); 8,3 (d, 2H,  $\text{H}_2$  y  $\text{H}_6\text{-piridina}$ ) ppm.

#### IV.2 SINTESIS DE N-OXIDOS DE N-(PIRIDILMETIL)-3,5-DIMETILBENZAMIDAS.

##### IV.2.1 METODO GENERAL

En un matraz de dos bocas de 1000 ml de capacidad, provisto de agitador magnético, refrigerante de reflujo, embudo de adición y baño de agua, se ponen 0,25 moles de N-piridilmetil-3,5-dimetilbenzamida y 500 ml de ácido acético glacial. Lentamente y en frío, se añaden 120 ml de agua oxigenada de 100 volúmenes. Una vez finalizada la adición se calienta durante el tiempo requerido para completar la oxidación (cromatografía en capa fina). A continuación se elimina a vacío el disolvente hasta obtener unos 100 ml de solución. Después de adicionar 200 ml de agua, se elimina el disolvente a sequedad y el aceite resultante se trata con solución

de hidróxido sódico hasta alcalinidad, obteniéndose un aceite que se extrae con cloroformo y se seca con sulfato magnésico anhidro. Al eliminar el disolvente a vacío solidifica el N-óxido, que se cristaliza de la forma habitual.

#### IV.2.2 N-OXIDO DE LA N-(4-PIRIDILMETIL)-3,5-DIMETILBENZAMIDA (179)

Rto. 90%, P.f. 180-183°C (etanol).

Análisis calculado para  $C_{15}H_{16}N_2O_2$ :

C = 70,29; H = 6,29; N = 10,93

Encontrado:

C = 70,50; H = 6,52; N = 10,93

Espectro IR (BrK):  $\nu$  = 3200 (NH); 1640 (CO); 1600, 1550, 1535 (Ar); 1230 (N→O)  $cm^{-1}$ .

Espectro RMN (TFA):  $\delta$  = 2,35 (s, 6H, 2CH<sub>3</sub>); 5,00 (s, 2H, CH<sub>2</sub>); 7,30 (s, 1H, H<sub>4</sub>-fenilo); 7,40 (s, 2H, H<sub>2</sub> y H<sub>6</sub>-fenilo); 8,10 (d, 2H, H<sub>3</sub> y H<sub>5</sub>-piridina); 8,75 (d, 2H, H<sub>2</sub> y H<sub>6</sub>-piridina) ppm.

#### IV.2.3 N-OXIDO DE LA N-(3-PIRIDILMETIL)-3,5-DIMETILBENZAMIDA (157)

Rto. 87%, P.f. 169-170°C (acetato de etilo).

Análisis calculado para  $C_{15}H_{16}N_2O_2$ :

C = 70,29; H = 6,29; N = 10,93

Encontrado:

C = 70,19; H = 6,40; N = 11,04

Espectro IR (BrK):  $\nu$  = 3200 (NH); 1640 (CO); 1600, 1550

(Ar); 1230 (N→O)  $\text{cm}^{-1}$ .

Espectro RMN ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 2,20 (s, 6H,  $2\text{CH}_3$ ); 4,40 (d, 2H,  $\text{CH}_2$ ); 6,90 (s, 1H,  $\text{H}_4$ -fenilo); 7,00 (m, 2H,  $\text{H}_4$  y  $\text{H}_5$ -piridina); 7,30 (s, 2H,  $\text{H}_2$  y  $\text{H}_6$ -fenilo); 7,70 (m, 1H,  $\text{H}_6$ -piridina); 7,90 (s, 1H,  $\text{H}_2$ -piridina); 8,50 (t, 1H, NH) ppm.

#### IV.2.4 N-OXIDO DE LA N-ETIL-N-(4-PIRIDILMETIL)-3,5-DIMETILBENZAMIDA.

Rto. 82%, P.f. 102-104°C (benceno).

Análisis calculado para  $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_2$ :

C = 71,80; H = 7,08; N = 9,85

Encontrado:

C = 71,45; H = 6,73; N = 9,81

Espectro IR (BrK):  $\nu$  = 1630 (C=O); 1600, 1415 (Ar); 1220 (N→O)  $\text{cm}^{-1}$ .

Espectro RMN ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 1,0 (t, 3H,  $\text{CH}_3$ - $\text{CH}_2$ ); 2,2 (s, 6H,  $2\text{CH}_3$ -Ph); 3,1 (m, 2H,  $\text{CH}_3$ - $\text{CH}_2$ ); 4,4 (s, 2H,  $\text{CH}_2$ -Py); 6,8 (s, 3H,  $\text{H}_2$ ,  $\text{H}_4$  y  $\text{H}_6$ -fenilo); 7,0 (d, 2H,  $\text{H}_3$  y  $\text{H}_5$ -piridina); 7,9 (d, 2H,  $\text{H}_2$  y  $\text{H}_6$ -piridina) ppm.

#### IV.3 SINTESIS DE LA N-[( $\alpha$ -ACETOXI)-4-PIRIDILMETIL]-3,5-DIMETILBENZAMIDA<sup>(62)</sup>. (80)

En un matraz de 100 ml de capacidad, provisto de baño de agua, agitación magnética y refrigerante de reflujo con tubo de cloruro cálcico, se ponen 6,4 g (0,025 moles) de N-óxido de la N-(4-piridilmetil)-3,5-dimetilbenzamida y 50 ml de anhídrido acético. Después de calentar la mezcla a 70-75°C durante media hora, se deja hasta el día siguiente. El precipitado formado se filtra y se identifica como la N-[( $\alpha$ -acetoxi)-4-piridilmetil]-3,5-dimetilbenzamida.

Rto. 5,7 g (77%), P.f. 133-135°C (éter-éter de petróleo).

Análisis calculado para  $C_{17}H_{18}N_2O_3$ :

C = 68,43; H = 6,08; N = 9,39

Encontrado:

C = 68,34; H = 6,04; N = 9,10

Espectro IR (BrK):  $\nu$  = 3280 (NH); 1730 (CO éster); 1650 (CO amida); 1600, 1510 (Ar); 1230 (C-O éster)  $cm^{-1}$ .

Espectro RMN ( $CDCl_3$ ):  $\delta$  = 2,10 (s, 3H,  $COCH_3$ ); 2,25 (s, 6H,  $2CH_3$ -Ph); 6,95 (s, 1H, CH); 7,00-7,30 (m, 5H, 3H-fenilo,  $H_3$  y  $H_5$ -piridina); 7,40 (m, 1H, NH); 8,40 (d, 2H,  $H_2$  y  $H_6$ -piridina) ppm.

Espectro de masas: m/e (intensidad relativa): 298 (1,  $M^+$ ), 239 (16), 133 (100), 105 (36), 79 (10), 77 (10).

#### IV.4 SINTESIS DE LA N-ETIL-N-[( $\alpha$ -ACETOXI)-4-PIRIDILMETIL]-3,5-DIMETILBENZAMIDA.

En un matraz de 100 ml de capacidad, provisto de baño de agua, agitación magnética y refrigerante de reflujo con tubo de cloruro cálcico, se ponen 2,6 g (0,01 moles) de N-óxido de la N-etil-N-(4-piridilmetil)-3,5-dimetilbenzamida y 20 ml de anhídrido acético. Después de calentar la mezcla a 70-75°C durante hora y media, se deja hasta el día siguiente. Se elimina el disolvente a presión reducida y el aceite resultante se cromatografía en columna de gel de sílice con benceno-acetato de etilo 8:2 como eluyente, obteniéndose la N-etil-N-[( $\alpha$ -acetoxi)-4-piridilmetil]-3,5-dimetilbenzamida pura.

Rto. 0,88 g (27%), P.f. 66,5°C (n-hexano), P.e.

Análisis calculado para  $C_{19}H_{23}N_2O_3$ :

C = 69,70; H = 7,08; N = 8,56

Encontrado:

C = 69,54; H = 7,51; N = 8,54

Espectro IR (líq.):  $\nu$  = 1735 (CO, éster); 1655 (CO amida); 1600, 1405 (Ar)  $\text{cm}^{-1}$ .

Espectro RMN ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 0,9 (t, 3H,  $\text{CH}_3\text{-CH}_2$ ); 2,1 (s, 3H,  $\text{CH}_3\text{-CO}$ ); 2,2 (s, 6H,  $2\text{CH}_3\text{-Ph}$ ); 3,2 (m, 2H,  $\text{CH}_3\text{-CH}_2$ ); 6,8 (s, 2H,  $\text{H}_4\text{-fenilo y CH}$ ); 6,9-7,2 (m, 4H,  $\text{H}_2$  y  $\text{H}_6\text{-fenilo, H}_3$  y  $\text{H}_5\text{-piridina}$ ); 8,4 (d, 2H,  $\text{H}_2$  y  $\text{H}_6\text{-piridina}$ ) ppm.

#### IV.5 SINTESIS DEL CLORURO DE N-BENCIL-4-[(3,5-DIMETILBENZOIL-AMINO)-METIL]-PIRIDINIO. (153)



En un matraz de dos bocas de 100 ml de capacidad, provisto de refrigerante de reflujo, baño de agua y embudo de adición, se ponen 24 g (0,10 moles) de N-(4-piridilmetil)-3,5-dimetilbenzamida y se añaden, gota a gota y con agitación, 13 ml (0,11 moles) de cloruro de bencilo. Se calienta la mezcla a reflujo durante dos horas y se añaden 50 ml de acetona, con lo que precipitan 33,8 g del cloruro de N-bencil-4-[(3,5-dimetilbenzoilamino)-metil]-piridinio.

Rto. 92%, P.f. 186-189°C (metanol).

Espectro IR (BrK):  $\nu$  = 3500 (NH); 1645 (CO)  $\text{cm}^{-1}$ .

Espectro RMN (TFA):  $\delta$  = 2,3 (s, 6H, 2CH<sub>3</sub>); 4,9 (d, 2H, Ph-CH<sub>2</sub>-N<sup>+</sup>); 5,6 (s, 2H, CH<sub>2</sub>-Py); 6,8 (s, 1H, H<sub>4</sub>-fenilo trisustituido); 7,2 (m, 7H, aromáticos); 7,9 (d, 2H, H<sub>3</sub> y H<sub>5</sub>-piridina); 8,5 (d, 3H, H<sub>2</sub> y H<sub>6</sub>-piridina, NH) ppm.

#### IV.6 REACCION DEL N-OXIDO DE LA N-(4-PIRIDILMETIL)-3,5-DIMETILBENZAMIDA CON TIOLES.

##### IV.6.1 METODO GENERAL

En un matraz de 100 ml de capacidad, provisto de refrigerante de reflujo con salida de gases a un frasco lavador con solución saturada de hidróxido sódico, calefacción y agitación magnética, se ponen 0,043 moles de N-óxido de N-(4-piridilmetil)-3,

5-dimetilbenzamida, 0,045 moles de tiol y 50 ml de anhídrido acético, manteniéndose la mezcla a reflujo durante tres horas. El precipitado formado de N,N'-di-(3,5-dimetilbenzoil)-1,2-di-(4-piridil)-etiléndiamina, 90, (11%)<sup>(59)</sup>, se filtra, y se elimina a vacfo el disolvente. El aceite resultante se disuelve en cloroformo y se lava con solución saturada de cloruro sódico, y a continuación con solución de carbonato potásico al 50%. La acidulación de las primeras aguas de lavado con ácido clorhídrico permite recuperar ácido 3,5-dimetilbenzoico (12%). El extracto clorofórmico se seca con sulfato magnésico anhidro, se elimina el disolvente a vacfo y se obtiene un aceite que, tratado con acetato de etilo, deja insolubles trazas de N,N'-di-(3,5-dimetilbenzoil)-1,2-di-(4-piridil)-viniléndiamina, 92<sup>(59)</sup>, que se filtra. La disolución de acetato de etilo filtrada se abandona a temperatura ambiente toda la noche, cristalizando el sulfuro.

#### IV.6.2 SULFURO DE [(3,5-DIMETILBENZOILAMINO)(4-PIRIDIL)]-METILETILO (154a).

Rto. 31%, P.f. 150-151°C (acetato de etilo).

Análisis calculado para  $C_{17}H_{20}N_2OS$ :

C = 67,97; H = 6,71; N = 9,32; S = 10,64

Encontrado:

C = 68,15; H = 6,89; N = 9,59; S = 10,65

Espectro IR (BrK):  $\nu$  = 3260 (NH); 1640 (C=O)  $cm^{-1}$ .

Espectro RMN ( $CDCl_3$ ):  $\delta$  = 1,27 (t, 3H,  $\underline{CH_3-CH_2}$ ); 1,52

(c, 2H,  $CH_3-\underline{CH_2}$ ); 2,35 (s, 6H, 2 $CH_3$ -Ph); 6,4 (m, 2H, NH

y CH); 7,2 (s, 1H, H<sub>4</sub>-fenilo); 7,35 (d, 4H, H<sub>2</sub> y H<sub>6</sub>-fenilo, H<sub>3</sub> y H<sub>5</sub>-piridina); 8,7 (m, 2H, H<sub>2</sub> y H<sub>6</sub>-piridina) ppm.

Espectro de masas: m/e (intensidad relativa): 300 (2, M<sup>+</sup>), 271 (1), 239 (20), 133 (100), 105 (30).

IV.6.3 SULFURO DE [(3,5-DIMETILBENZOILAMINO)(4-PIRIDIL)]-METIL-ISOPROPILO (154b).

Rto. 33%, P.f. 163-165°C (acetato de etilo).

Análisis calculado para C<sub>18</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>OS:

C = 68,76; H = 7,05; N = 8,91; S = 10,16

Encontrado:

C = 68,51; H = 6,86; N = 8,59; S = 10,27

Espectro IR (BrK):  $\nu$  = 3280 (NH); 1640 (C=O); 1360 (Pr<sup>i</sup>) cm<sup>-1</sup>.

Espectro RMN (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 1,32 (d, 6H, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH); 2,29 (s, 6H, 2CH<sub>3</sub>-Ph); 3,15 (m, 1H, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH); 6,43 (d, 1H, CH-Py); 6,62 (d, 1H, NH); 7,18 (d, 1H, H<sub>4</sub>-fenilo); 7,22 (d, 2H, H<sub>3</sub> y H<sub>5</sub>-piridina); 7,37 (s, 2H, H<sub>2</sub> y H<sub>6</sub>-fenilo); 8,52 (d, 2H, H<sub>2</sub> y H<sub>6</sub>-piridina) ppm.

Espectro de masas: m/e (intensidad relativa): 314 (4, M<sup>+</sup>), 271 (5), 239 (100), 134 (100), 105 (70).

IV.6.4 SULFURO DE [(3,5-DIMETILBENZOILAMINO)(4-PIRIDIL)]-METIL-TERCBUTOLO (154c).

Rto. 47%, P.f. 162-164°C (etanol-agua).

Análisis calculado para  $C_{19}H_{24}N_2OS$ :

C = 69,48; H = 7,36; N = 8,53; S = 9,74

Encontrado:

C = 69,80; H = 7,65; N = 8,77; S = 9,50

Espectro IR (BrK):  $\nu$  = 3230 (NH); 1650 (CO); 1340 ( $Bu^t$ )  $cm^{-1}$ .

Espectro RMN ( $CDCl_3$ ):  $\delta$  = 1,37 (s, 9H,  $(CH_3)_3C$ ); 2,31 (s, 6H,  $2CH_3-Ph$ ); 6,35 (d, 1H, CH); 6,73 (d, 1H, NH); 7,17 (s, 1H,  $H_4$ -fenilo); 7,22 (s, 2H,  $H_3$  y  $H_5$ -piridina); 7,37 (s, 2H,  $H_2$  y  $H_6$ -fenilo); 8,49 (d, 2H,  $H_2$  y  $H_6$ -piridina) ppm.

Espectro de masas: m/e (intensidad relativa): 328 (6,  $M^+$ ), 271 (5), 239 (100), 134 (100), 105 (80).

#### IV.6.5 SULFURO DE [1,2-DI-(3,5-DIMETILBENZOILAMINO)-1,2-DI-(4-PIRIDIL)]-ETIL-n-BUTILO. (156)

Rto. 30%, P.f. 279-281°C (acetato de etilo).

Análisis calculado para  $C_{34}H_{38}N_4O_2S$ :

C = 71,93; H = 6,92; N = 9,85; S = 5,60

Encontrado:

C = 72,05; H = 6,56; N = 9,85; S = 5,37

Espectro IR (BrK):  $\nu$  = 3240 (NH); 1660 (CO)  $cm^{-1}$ .

Espectro RMN (TFA):  $\delta$  = 0,78 (t, 3H,  $\underline{CH_3}-CH_2-$ ); 1,19 (m, 6H,  $3-CH_2-$ ); 2,23 (d, 12H,  $4CH_3-Ph$ ); 6,14 (d, 1H, CH); 7,05-7,45 (m, 10H, aromáticos); 7,91 (s, 1H, NH)

próximo a SR); 8,46 (t, 4H, 2H<sub>2</sub> y 2H<sub>6</sub>-piridina); 9,82 (d, 1H, NH) ppm.

Espectro de masas: m/e (intensidad relativa): 566 (0,5, M<sup>+</sup>), 470 (5), 433 (6), 326 (20), 134 (100), 105 (40).

#### IV.7 REACCIÓN DE LA N-[( $\alpha$ -ACETOXI)-4-PIRIDILMETIL]-3,5-DIMETILBENZAMIDA CON TERCBUTILTIOLO.

En un matraz de 100 ml de capacidad, provisto de refrigerante de reflujo con tubo de cloruro cálcico, calefacción y agitación magnética, se ponen 2 g (0,0067 moles) de N-[( $\alpha$ -acetoxi)-4-piridilmetil]-3,5-dimetilbenzamida, 2 ml de tercbutiltiol y 10 ml de cloroformo. Después de una hora a reflujo se elimina el disolvente a presión reducida y se trata el aceite resultante con acetato de etilo, con lo que precipitan en primer lugar 0,1 g (6%) de N,N'-di-(3,5-dimetilbenzoil)-1,2-di-(4-piridil)-etiléndiamina, 90, y, a continuación, 0,95 g (43%) de sulfuro de [(3,5-dimetilbenzoilamino)(4-piridil)]-metil-tercbutilo.

#### IV.8 REACCIÓN DE LA N-ETIL-N-[( $\alpha$ -ACETOXI)-4-PIRIDILMETIL]-3,5-DIMETILBENZAMIDA CON ETANOL ABSOLUTO<sup>(56)</sup>.

En un matraz de 100 ml de capacidad, provisto de calefac

ción, agitación magnética y refrigerante de reflujo con tubo de cloruro cálcico, se ponen 0,2 g (0,0006 moles) de N-etil-N-[( $\alpha$ -acetoxi)-4-piridilmetil]-3,5-dimetilbenzamida, 0,1 g de gel de sílice y 15 ml de etanol absoluto, manteniéndose la mezcla a reflujo durante cinco horas. Al cabo de este tiempo se filtra la gel de sílice y se elimina el disolvente a presión reducida, recuperándose el producto de partida inalterado.

#### IV.9 TRATAMIENTO DE LA N-[( $\alpha$ -ACETOXI)-4-PIRIDILMETIL]-3,5-DIMETILBENZAMIDA CON BASES.

Método a. - En un matraz de 100 ml de capacidad, provisto de refrigerante de reflujo con tubo de cloruro cálcico, calefacción y agitación magnética, se ponen 0,2 g (0,0006 moles) de N-[( $\alpha$ -acetoxi)-4-piridilmetil]-3,5-dimetilbenzamida, 0,1 g de carbonato potásico anhidro y 15 ml de dioxano anhidro. Después de quince horas a reflujo se comprueba que el producto de partida permanece inalterado (CCF con testigo).

Método b. - En un matraz de 100 ml de capacidad, provisto de refrigerante de reflujo con tubo de cloruro cálcico, calefacción y agitación magnética, se ponen 0,2 g (0,0006 moles) de N-[( $\alpha$ -acetoxi)-4-piridilmetil]-3,5-dimetilbenzamida, 0,5 ml de trietilamina y 15 ml de dioxano anhidro. Después de mantener la mezcla a reflujo durante una hora, se elimina el disolvente a vacío, recu-

perándose un 100% de 3,5-dimetilbenzamida.

#### IV.10 REACCION DEL N-ÓXIDO DE LA N-(3-PIRIDILMETIL)-3,5-DIMETILBENZAMIDA CON TERCBUTILTIOLO.

Se procede igual que con el N-óxido de la N-(4-piridilmetil)-3,5-dimetilbenzamida según el método general (IV.6.1), pero con sólo hora y media de calefacción, y tratando el aceite resultante con éter etílico; con lo que precipita la N-[(2-tiotercbutil)3-piridilmetil]-3,5-dimetilbenzamida.

Rto. 46%, P.f. 160-161°C (etanol-agua).

Análisis calculado para  $C_{19}H_{24}N_2OS$ :

C = 69,48; H = 7,36; N = 8,53; S = 9,74

Encontrado:

C = 69,53; H = 7,26; N = 8,38; S = 9,58

Espectro IR (BrK):  $\nu$  = 3280 (NH); 1635 (CO); 1230, 1340 (Bu<sup>t</sup>)  $cm^{-1}$ .

Espectro RMN ( $CDCl_3$ ):  $\delta$  = 1,53 (s, 9H,  $(CH_3)_3C$ ); 2,25 (s, 6H,  $2CH_3$ -Ph); 4,53 (d, 2H,  $CH_2$ ); 7,10 (s-ancho, 1H, NH); 7,15 (d, 1H,  $H_5$ -piridina); 7,40 (c, 3H,  $H_2$ ,  $H_4$  y  $H_6$  fenilo); 7,47 (d, 1H,  $H_4$ -piridina); 8,23 (c, 1H,  $H_6$ -piridina) ppm.

Espectro de masas: m/e (intensidad relativa): 328 (20,  $M^+$ ), 272 (20), 271 (18), 139 (100), 133 (40), 105 (25).

IV.11 HIDROLISIS DEL SULFURO DE [1,2-DI-(3,5-DIMETILBENZOILAMINO)-1,2-DI-(4-PIRIDIL)]-ETIL-n-BUTILO.

En un matraz de 250 ml de capacidad, provisto de refrigerante de reflujo y calefacción, se ponen 1,8 g (0,0032 moles) de sulfuro de [1,2-di-(3,5-dimetilbenzoilamino)-1,2-di-(4-piridil)]-etil-n-butilo y 180 ml de ácido sulfúrico al 30% en peso, y se tiene a reflujo cuatro horas y media, al cabo de las cuales se filtran 0,32 g (67%) de ácido 3,5-dimetilbenzoico formados. Al basificar el filtrado con solución de hidróxido sódico al 40%, precipitan 0,9 g (86%) de 2-(3,5-dimetilfenil)-4,5-di-(4-piridil)-imidazol.

P.f. > 275°C (acetato de etilo).

Análisis calculado para  $C_{21}H_{18}N_4$ :

C = 77,27; H = 5,55; N = 17,16

Encontrado:

C = 77,29; H = 5,54; N = 17,24

Espectro IR (BrK):  $\nu$  = 3200-2500 (ancha, NH); 1600 (C=N)  $cm^{-1}$ .

Espectro RMN (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  = 2,30 (s, 6H, 2CH<sub>3</sub>); 6,95 (s, 1H, NH); 7,25-7,35 (m, 5H, H<sub>4</sub>-fenilo, 2H<sub>3</sub> y 2H<sub>5</sub>-piridina); 7,60 (s, 2H, H<sub>2</sub> y H<sub>6</sub>-fenilo); 8,40 (d, 4H, 2H<sub>2</sub> y 2H<sub>6</sub>-piridina) ppm.

Espectro de masas: m/e (intensidad relativa): 326 (100, M<sup>+</sup>), 325 (67), 167 (11).



IV.12 REACCION DE LA N-[( $\alpha$ -ACETOXI)-4-PIRIDILMETIL]-3,5-DI-METILBENZAMIDA CON TERCBUTANOL.

En un matraz de 100 ml de capacidad, provisto de calefacción, refrigerante de reflujo y agitación magnética, se ponen 3 g (0,01 moles) de N-[( $\alpha$ -acetoxi)-4-piridilmetil]-3,5-dimetilbenzamida y 15 ml de tercbutanol, calentando a reflujo durante cuatro horas. Una vez eliminado el disolvente a presión reducida, se obtienen 2,0 g (64%) de [(3,5-dimetilbenzoilamino)(4-piridil)]-metil-tercbutil-éter.

P.f. 135-137°C (benceno-éter de petróleo).

Análisis calculado para  $C_{19}H_{24}N_2O_2$ :

C = 73,04; H = 7,74; N = 8,97

Encontrado:

C = 72,85; H = 7,93; N = 9,17

Espectro IR (BrK):  $\nu$  = 3260 (NH); 1655 (CO); 1060 (C-O-C); 865 (O-Bu<sup>t</sup>)  $cm^{-1}$ .

Espectro RMN ( $CDCl_3$ ):  $\delta$  = 1,3 (s, 9H,  $(CH_3)_3C$ ); 2,3 (s, 6H, 2 $CH_3$ ); 6,6 (s-ancho, 2H, CH v NH); 7,1 (d, 2H,  $H_3$  y  $H_5$ -piridina); 7,3 (s, 3H,  $H_2$ ,  $H_4$  y  $H_6$ -fenilo); 8,4 (d, 2H,  $H_2$  y  $H_6$ -piridina) ppm.

Espectro de masas: m/e (intensidad relativa): 312 (1,  $M^+$ ), 256 (30), 240 (10), 179 (6), 150 (4), 135 (15), 134 (100), 109 (8), 106 (16), 102 (10).

IV.13 REACCION DE LA N-(4-PIRIDILMETIL)-3,5-DIMETILBENZAMIDA  
CON AMIDURO SODICO.

Método a. - En un matraz de tres bocas de 250 ml de capacidad, provisto de agitación mecánica, embudo de adición, calefacción y refrigerante de reflujo, se suspenden 4 g (0,1 moles) de amiduro sódico en 80 ml de xileno anhidro y se añaden, gota a gota, 6 g (0,025 moles) de N-(4-piridilmetil)-3,5-dimetilbenzamida disueltos en 45 ml de xileno anhidro caliente. La mezcla se calienta a 110°C durante trece horas y, después de enfriar, se añaden 80 ml de disolución de hidróxido sódico 5N. Se decanta la fase orgánica y la acuosa se extrae con cloroformo, secándose a continuación el extracto con sulfato magnésico anhidro. El tratamiento con acetato de etilo del aceite obtenido después de eliminar a vacío el disolvente, permite recuperar el producto de partida inalterado.

Método b. - En un matraz de tres bocas de 500 ml de capacidad, provisto de agitación mecánica, embudo de adición, calefacción y refrigerante de reflujo, se ponen 9,75 g (0,25 moles) de amiduro sódico suspendidos en 80 ml de xileno anhidro y se añaden, gota a gota, 6 g (0,025 moles) de N-(4-piridilmetil)-3,5-dimetilbenzamida disueltos en 45 ml de xileno anhidro caliente. La mezcla se tiene a reflujo durante 60 horas y, después de enfriar, se añaden 250 ml de hidróxido sódico al 20% y se decanta la capa orgánica. La fase acuosa se extrae con cloroformo y se añade a la fase orgánica anterior. Después de secar el extracto con sulfato

magnésico anhidro, se elimina a vacío el disolvente, con lo que se obtiene 3,5-dimetilbenzamida (95%).

IV.14 REACCION DE LA N-[( $\alpha$ -ACETOXI)-4-PIRIDILMETIL]-3,5-DIMETILBENZAMIDA CON AMINAS.

En un matraz de 100 ml de capacidad, provisto de calefacción, refrigerante de reflujo con tubo de cloruro cálcico, y agitación magnética, se ponen 3 g (0,01 moles) de N-[( $\alpha$ -acetoxi)-4-piridilmetil]-3,5-dimetilbenzamida, 0,02 moles de amina y 15 ml de cloroformo anhidro. Después de dos horas a reflujo, se eliminan a presión reducida los restos de amina y el disolvente. El tratamiento con n-hexano caliente del aceite resultante proporciona 3,5-dimetilbenzamida (42%). El resto del aceite se cromatografía en columna de alúmina con benceno como eluyente, obteniéndose más cantidad de 3,5-dimetilbenzamida (15%) y 4-piridinaldehído (52%).

IV.15 REACCION DE LA N-[( $\alpha$ -ACETOXI)-4-PIRIDILMETIL]-3,5-DIMETILBENZAMIDA CON HIDRAZINA.

En un matraz de 100 ml de capacidad, provisto de agitación magnética, calefacción y refrigerante de reflujo con tubo de cloruro cálcico, se ponen 3 g (0,01 moles) de N-[( $\alpha$ -acetoxi)-4-pi-

ridilmetil]-3,5-dimetilbenzamida, 1,5 g (0,02 moles) de hidrazina y 30 ml de piridina anhidra y se tiene tres horas a reflujo, al cabo de las cuales se elimina a vacío el disolvente. El aceite resultante se disuelve en cloroformo, se lava con agua y se seca con sulfato magnésico anhidro, eliminándose a vacío el disolvente a continuación, con lo que precipitan 1,3 g (80%) de hidrazida del ácido 3,5-dimetilbenzoico, 155.

P.f. 127-128°C (ciclohexano).

Análisis calculado para  $C_9H_{12}N_2$ :

C = 65,82; H = 7,37; N = 17,06

Encontrado:

C = 65,58; H = 7,47; N = 17,22

Espectro IR (BrK):  $\nu$  = 3295, 3190 (NH); 1635 (CO); 1600, 1520, 860 (Ar)  $cm^{-1}$ .

Espectro RMN ( $CDCl_3$ ):  $\delta$  = 2,2 (s, 6H, 2CH<sub>3</sub>); 3,9 (s-ancho, 2H, NH<sub>2</sub>); 6,9 (s, 1H, H<sub>4</sub>-fenilo); 7,1 (s, 2H, H<sub>2</sub> y H<sub>6</sub>-fenilo); 7,8 (s-ancho, 1H, NH) ppm.

#### IV.16 REACCION DE LA N-[( $\alpha$ -ACETOXI)-4-PIRIDILMETIL]-3,5-DIMETILBENZAMIDA CON CIANAMIDA.

En un matraz de 100 ml de capacidad, provisto de refrigerante de reflujo, calefacción y agitación magnética, se ponen 3 g (0,01 moles) de N-[( $\alpha$ -acetoxi)-4-piridilmetil]-3,5-dimetilbenzamida, 0,42 g (0,01 moles) de cianamida y 20 ml de dioxano, y se tiene ocho horas a reflujo suave. Una vez filtrado el precipitado

de 0,5 g (63%) de cianoguanidina y 1,0 g (45%) de N,N'-di-(3,5-dimetilbenzoil)-1,2-di-(4-piridil)-etiléndiamina formados, que se separan, previo CCF con testigo, por recristalización de etanol-éter y dimetilformamida-agua, respectivamente, se elimina el disolvente a presión reducida, obteniéndose 0,36 g (15%) de N,N'-di-(3,5-dimetilbenzoil)-1,2-di-(4-piridil)-viniléndiamina.

#### IV.17 REACCION DEL N-ÓXIDO DE LA N-(4-PIRIDILMETIL)-3,5-DIMETILBENZAMIDA CON MALONONITRILLO Y ANHIDRIDO ACÉTICO.

En un matraz de 100 ml de capacidad, provisto de calefacción, agitación magnética y refrigerante de reflujo con tubo de cloruro cálcico, se ponen 2,6 g (0,01 moles) de N-óxido de la N-(4-piridilmetil)-3,5-dimetilbenzamida, 0,7 g (0,01 moles) de malononitrilo, 10 ml de dimetilformamida y 1 ml de anhídrido acético. Después de calentar a 80°C durante cuatro horas, se deja estar una noche a temperatura ambiente y, a continuación, se elimina a vacío el disolvente. El aceite resultante se trata con acetato de etilo, obteniéndose 0,5 g (16,5%) de 6-(3,5-dimetilfenil)-3-ciano-4-(4-piridil)-1H-2-pirimidona, 170.

P.f. > 350°C (dimetilformamida).

Análisis calculado para  $C_{18}H_{14}N_4O$ :

C = 71,51; H = 4,67; N = 18,35

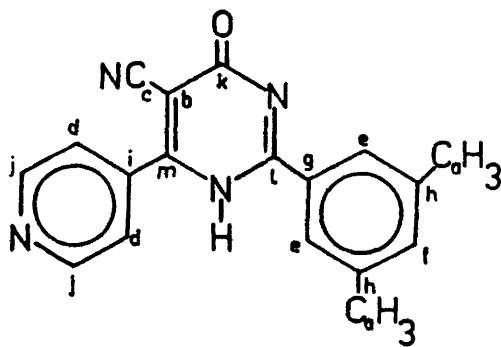
Encontrado:

C = 71,12; H = 4,82; N = 18,86

Espectro IR (BrK):  $\nu = 3220$  (NH);  $2230$  (CN);  $1665$  (CO)  $\text{cm}^{-1}$ .

Espectro  $^1\text{H}$ -RMN (TFA, 90 MHz):  $\delta = 2,502$  (s, 6H,  $2\text{CH}_3$ );  $7,529$  (s, 1H,  $\text{H}_4$ -fenilo);  $7,987$  (s, 2H,  $\text{H}_2$  y  $\text{H}_6$ -fenilo);  $8,897$  (d, 2H,  $\text{H}_3$  y  $\text{H}_5$ -piridina);  $9,200$  (d, 2H,  $\text{H}_2$  y  $\text{H}_6$ -piridina) ppm.

Espectro  $^{13}\text{C}$ -RMN (TFA, 100 MHz):  $\delta = 21,8$  (s,  $\text{C}_a$ );  $99,9$  (s,  $\text{C}_b$ );  $113,7$  (s,  $\text{C}_c$ );  $128,5$  (s,  $2\text{C}_e + \text{C}_f$ );  $127,7$  (s);  $130,6$  (s);  $131,5$  (s);  $133,9$  (s);  $140,1$  (s);  $143,1$  (s);  $144,9$  (s);  $155,3$  (s,  $\text{C}_k$ ) ppm.



Espectro de masas:  $m/e$  (intensidad relativa):  $302$  (100,  $\text{M}^+$ ),  $274$  (80),  $259$  (15),  $171$  (75),  $143$  (20),  $132$  (25),  $116$  (20),  $105$  (15),  $77$  (10).

IV.18 REACCION DE LA N-[( $\alpha$ -ACETOXI)-4-PIRIDILMETIL]-3,5-DIMETILBENZAMIDA CON MALONONITRILO.



En un matraz de 100 ml de capacidad, provisto de refrigerante de reflujo, calefacción y agitación magnética, se ponen 3 g (0,01 moles) de N-[ $\alpha$ -acetoxi-4-piridilmetil]-3,5-dimetilbenzamida, 0,66 g (0,01 moles) de malononitrilo y 20 ml de cloroformo, y se tienen a reflujo ocho horas, al cabo de las cuales se elimina a vacío el disolvente y se trata el aceite resultante con benceno, precipitando 1,3 g (43%) de 6-(3,5-dimetilfenil)-3-ciano-4-(4-piridil)-1H-2-pirimidona, 170.

IV.19 REACCION DEL N-OXIDO DE LA N-(4-PIRIDILMETIL)-3,5-DIMETILBENZAMIDA CON MALONATO DE DIETILO Y ANHIDRIDO ACETICO.

En un matraz de 100 ml de capacidad, provisto de refrigerante de reflujo, calefacción, baño de agua y agitación magnética, se ponen 1 g (0,004 moles) de N-óxido de la N-(4-piridilmetil)-3,5-dimetilbenzamida, 8,5 ml de anhídrido acético y 1 ml (0,0065 moles) de malonato de dietilo. Después de calentar durante media hora a 70-80°C, se deja enfriar lentamente, con lo que aparece un precipitado, 0,95 g (80%) de N-[ $\alpha$ -acetoxi-4-piridilmetil]-3,5-dimetilbenzamida.

Cuando la reacción anterior se lleva a cabo calentando a reflujo durante media hora, aparece un precipitado de 0,43 g (45%) de N,N'-di-(3,5-dimetilbenzoil)-1,2-di-(4-piridil)-etiléndiamina, que se filtra. Una vez eliminado el disolvente del fil-

trado a vacío, se trata el aceite resultante con una disolución saturada de carbonato potásico, extrayéndose a continuación con cloroformo. Después de secado el extracto con sulfato magnésico anhidro y eliminado a vacío el disolvente, se obtiene un aceite que, por tratamiento con tetracloruro de carbono, proporciona 0,14 g (15%) de N,N'-di-(3,5-dimetilbenzoil)-1,2-di-(4-piridil)-viniléndiamina.

#### IV.20 REACCION DE LA N-[( $\alpha$ -ACETOXI)-4-PIRIDILMETIL]-3,5-DIMETILBENZAMIDA CON MALONATO DE DIETILO.

En un matraz de 100 ml de capacidad, provisto de calefacción, agitación magnética y refrigerante de reflujo con tubo de cloruro cálcico, se ponen 5 g (0,017 moles) de N-[( $\alpha$ -acetoxi)-4-piridilmetil]-3,5-dimetilbenzamida, 10 ml de trietilamina, 5 ml (0,033 moles) de malonato de dietilo y 15 ml de cloroformo, calentando a reflujo durante tres horas con agitación. Se elimina a presión reducida el disolvente y la trietilamina, y el aceite residual proporciona, por tratamiento con ciclohexano caliente, 5,3 g (80%, de 2-carbetoxi-3-(3,5-dimetilbenzoilamino)-3-(4-piridil)-propanoato de etilo, 171.

P.f. 107-109°C (ciclohexano).

Análisis calculado para  $C_{22}H_{26}N_2O_5$ :

C = 66,31; H = 6,57; N = 7,03

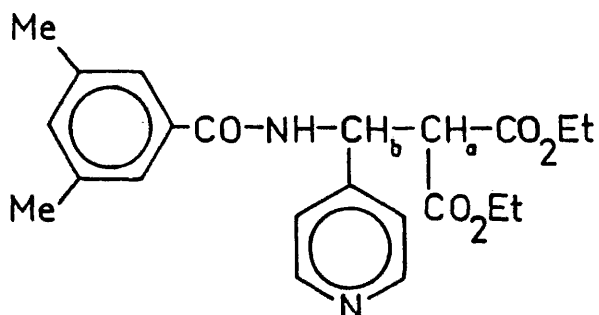
Encontrado:

C = 66,43; H = 6,43; N = 6,83



Espectro IR (BrK):  $\nu$  = 3220, 3180 (NH); 1755, 1725 (CO)  $\text{cm}^{-1}$ .

Espectro RMN ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 1,2 (m, 6H,  $2\text{CH}_3\text{-CH}_2$ ); 2,35 (s, 6H,  $2\text{CH}_3\text{-Ph}$ ); 4,1 (m, 5H,  $\text{H}_a$  y  $2\text{CH}_3\text{-CH}_2$ ); 5,9 (m, 1H,  $\text{H}_b$ ); 6,7-7,2 (m, 5H,  $\text{H}_2$ ,  $\text{H}_4$  y  $\text{H}_6$ -fenilo,  $\text{H}_3$  y  $\text{H}_5$ -piridina); 7,9 (d, 1H, NH); 8,4 (d, 2H,  $\text{H}_2$  y  $\text{H}_6$ -piridina) ppm.



IV.21 REACCION DE 2-CARBETOXI-3-(3,5-DIMETILBENZOILAMINO)-3-(4-PIRIDIL)-PROPANOATO DE ETILO CON HIDROXIDO AMONICO.

Método a.— En un matraz de 50 ml de capacidad, provisto de calefacción, refrigerante de reflujo y agitación magnética, se ponen 1,134 g (0,003 moles) de 2-carbetoxi-3-(3,5-dimetilbenzoilamino)-3-(4-piridil)-propanoato de etilo y 6 ml de hidróxido amónico concentrado. Después de calentar a 90°C durante dos horas, se filtra el precipitado formado de 2-carbetoxi-3-(3,5-dimetilbenzoilamino)-3-(4-piridil)-propionamida, 0,52 g (47%), 172.

P.f. 265-268°C (dimetilformamida-agua).

Análisis calculado para  $C_{20}H_{23}N_3O_4$ :

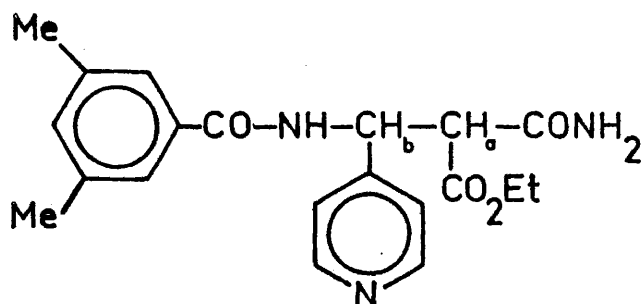
C = 65,02; H = 6,27; N = 11,38

Encontrado:

C = 65,36; H = 6,12; N = 11,68

Espectro IR (BrK):  $\nu$  = 3450, 3280, 3200 (NH); 1765, 1725 (CO)  $cm^{-1}$ .

Espectro RMN (TFA):  $\delta$  = 1,3 (t, 3H,  $\underline{CH_3-CH_2}$ ); 2,3 (s, 6H, 2 $CH_3$ -Ph); 4,4 (m, 3H,  $H_a$  y  $\underline{CH_3-CH_2}$ ); 6,2 (m, 1H,  $H_b$ ); 7,2 (s, 3H,  $H_2$ ,  $H_4$  y  $H_6$ -fenilo); 7,5 (m, 1H, NH); 8,2 (d, 2H,  $H_3$  y  $H_5$ -piridina); 8,7 (d, 2H,  $H_2$  y  $H_6$ -piridina) ppm.



**Método b.** - Una mezcla de 2,27 g (0,006 moles) de 2-carbetoxi-3-(3,5-dimetilbenzoilamino)-3-(4-piridil)-propanoato de etilo y 15 ml de hidróxido amónico concentrado se calienta en tubo cerrado durante dos horas y media en un baño de agua hirviendo, filtrándose a continuación el precipitado formado, 1,22 g (60%) de 2-carbamoyl-3-(3,5-dimetilbenzoilamino)-3-(4-piridil)-propionamida, 173.

P.f.  $>275^{\circ}\text{C}$  (dimetilformamida-agua).

Análisis calculado para  $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_3$ :

C = 63,51; H = 5,92; N = 16,46

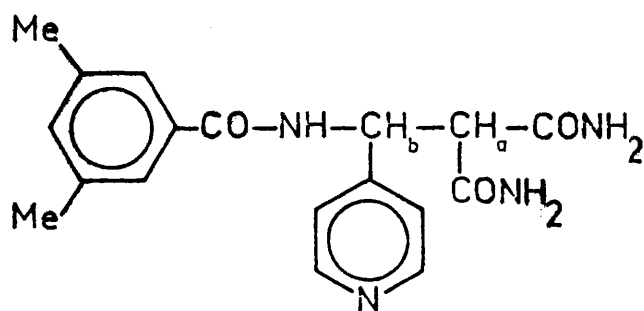
Encontrado:

C = 63,90; H = 6,25; N = 16,19

Espectro IR (BrK):  $\nu$  = 3450, 3360, 3280, 3190 (NH); 1670, 1630 ( $\text{C=O}$ )  $\text{cm}^{-1}$ .

Espectro RMN (TFA):  $\delta$  = 2,4 (s, 6H,  $2\text{CH}_3$ ); 4,5 (d, 1H,  $\text{H}_a$ ); 6,2 (t, 1H,  $\text{H}_b$ ); 7,2 (s, 3H,  $\text{H}_2$ ,  $\text{H}_4$  y  $\text{H}_6$ -fenilo); 7,5 (s-ancho, 2H, 4H); 8,2 (d, 2H,  $\text{H}_3$  y  $\text{H}_5$ -piridina); 8,6 (d, 3H, NH,  $\text{H}_2$  y  $\text{H}_6$ -piridina) ppm.

Espectro de masas: m/e (intensidad relativa): 340 (4,  $\text{M}^+$ ), 323 (3), 306 (5), 279 (5), 239 (5), 202 (15), 133 (100), 105 (50).



IV.22 REACCION DE 2-CARBETOXI-3-(3,5-DIMETILBENZOILAMINO)-3-(4-PIRIDIL)-PROPANOATO DE ETILO CON BENCILAMINA,

En un matraz de 50 ml de capacidad, provisto de calefacción, refrigerante de reflujo y agitación magnética, se ponen 1,134 g (0,003 moles) de 2-carboxi-3-(3,5-dimetilbenzoilamino)-3-(4-piridil)-propanoato de etilo y 5 ml (0,04 moles) de bencilamina. Después de agitar a reflujo durante hora y media se añaden 10 ml de agua y se filtra el precipitado formado de 2-(N-bencilcarbamoil)-3-(3,5-dimetilbenzoilamino)-3-(4-piridil)-N-bencilpropionamida, 174, que pesó 0,83 g (53%).

P.f. >260°C (dimetilformamida-agua).

Análisis calculado para  $C_{32}H_{32}N_4O_3$ :

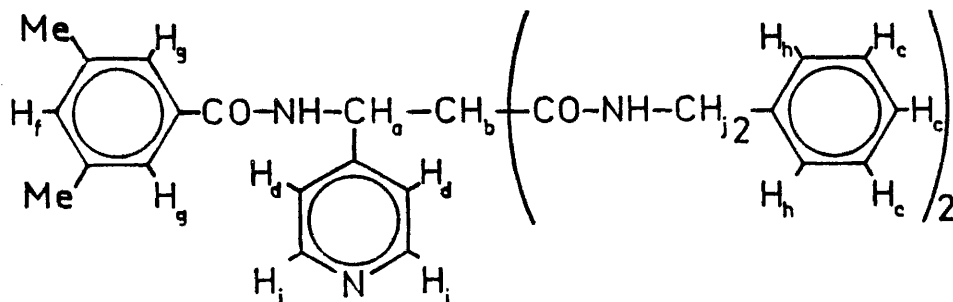
C = 73,82; H = 6,19; N = 10,76

Encontrado:

C = 73,88; H = 6,42; N = 10,89

Espectro IR (BrK):  $\nu = 3200$  (NH);  $1670$  (CO)  $\text{cm}^{-1}$ .

Espectro RMN (TFA):  $\delta = 2,35$  (s, 6H,  $2\text{CH}_3$ ); 4,4 (s-ancho, 6H,  $H_a, H_b, 4H_j$ ); 7,1 (m, 13H,  $2H_c, 4H_e, H_f, 2H_g, 4H_h$ ); 8,0 (d, 2H,  $2H_d$ ); 8,4 (d, 2H,  $2H_i$ ) ppm.



IV.23 REACCION DE 2-CARBETOXI-3-(3,5-DIMETILBENZOILAMINO)-3-(4-PIRIDIL)-PROPANOATO DE ETILO CON UREA.

En un matraz de dos bocas de 100 ml de capacidad, provisto de calefacción, refrigerante de reflujo con tubo de cloruro cálcico, embudo de adición y agitación magnética, se ponen 6,5 ml de etanol absoluto y 0,14 g (0,006 moles) de sodio. Cuando se ha disuelto todo el sodio, se añaden 2,27 g (0,006 moles) de 2-carbetoxi-3-(3,5-dimetilbenzoilamino)-3-(4-piridil)-propanoato de etilo disueltos en 6,5 ml de etanol absoluto. Se mantiene la mezcla con agitación y reflujo durante dos horas y se elimina el disolvente a presión reducida. El residuo se disuelve en agua y se elimina el disolvente a presión reducida, obteniéndose un aceite del que precipitan 0,6 g (67%) de 3,5-dimetilbenzamida, por tratamiento con benceno.

IV.24 REACCION DEL N-OXIDO DE LA N-(4-PIRIDILMETIL)-3,5-DIMETILBENZAMIDA CON FENILACETATO DE ETILO Y ANHIDRIDO ACETICO.

En un matraz de 100 ml de capacidad, provisto de calefacción, refrigerante de reflujo y tubo de cloruro cálcico, se ponen 3,9 g (0,015 moles) de N-óxido de la N-(4-piridilmetil)-3,5-dimetilbenzamida, 4 ml (0,03 moles) de fenilacetato de etilo y

30 ml de anhídrido acético, y la mezcla se calienta a reflujo suave durante dos horas y media, al cabo de las cuales se filtra el precipitado (1,3 g, 36%) de N,N'-di-(3,5-dimetilbenzoil)-1,2-di-(4-piridil)-etiléndiamina formado. Se elimina a presión reducida el disolvente del filtrado y el aceite resultante se lava con solución saturada de carbonato potásico, extrayéndose a continuación con cloroformo. Una vez secado el extracto con sulfato magnésico anhidro, se elimina el disolvente a vacío y el aceite residual se cristaliza de dimetilformamida-agua, obteniéndose así 0,6 g (18%) de N,N'-di-(3,5-dimetilbenzoil)-1,2-di-(4-piridil)-viniléndiamina.

IV.25 REACCION DE N-[( $\alpha$ -ACETOXI)-4-PIRIDILMETIL]-3,5-DIMETILBENZAMIDA CON FENILACETATO DE ETILO.

En un matraz de 100 ml de capacidad, provisto de refrigerante de reflujo, calefacción y agitación magnética, se ponen 2 g (0,0067 moles) de N-[( $\alpha$ -acetoxi)-4-piridilmetil]-3,5-dimetilbenzamida, 2 ml (0,012 moles) de fenilacetato de etilo, 5 ml de trietilamina y 10 ml de cloroformo, y se refluje durante hora y media. Una vez eliminado el disolvente y los restos de trietilamina a presión reducida, se obtiene un aceite que se cromatografa en columna de gel de sílice con benceno como eluyente, obteniéndose en primer lugar fenilacetato de etilo sin reaccionar, y en segundo 3-(3,5-dimetilbenzoilamino)-2-fenil-3-(4-piridil)-propanoato de etilo, 175.

Rto. 19%, P.f. 106-107°C (cloroformo-éter de petróleo).

Análisis calculado para  $C_{25}H_{26}N_2O_3$ :

C = 74,59; H = 6,51; N = 6,96

Encontrado:

C = 71,84; H = 6,72; N = 7,04

Espectro IR (BrK):  $\nu$  = 3240 (NH); 1760 (CO éster); 1650 (CO amida)  $cm^{-1}$ .

Espectro RMN ( $CDCl_3$ ):  $\delta$  = 1,2 (t, 3H,  $\underline{CH_3}$ -CH<sub>2</sub>); 2,3 (s, 6H, 2CH<sub>3</sub>-Ph); 4,1 (m, 2H, 2CH); 5,9 (m, 1H, NH); 7,2 (m, 8H, aromáticos); 7,9 (d, 2H, H<sub>3</sub> y H<sub>5</sub>-piridina); 8,4 (d, 2H, H<sub>2</sub> y H<sub>6</sub>-piridina) ppm.

#### IV.26 REACCION DEL N-OXIDO DE LA N-(4-PIRIDILMETIL)-3,5-DIMETILBENZAMIDA CON ACIDOS 5-ALQUILBARBITURICOS Y ANHIDRIDO ACETICO.

##### IV.26.1 METODO GENERAL.

En un matraz de 50 ml de capacidad, provisto de baño de agua, agitación magnética y refrigerante de reflujo, se ponen 2,6 g (0,01 moles) del N-óxido de la N-(4-piridilmetil)-3,5-dimetilbenzamida, 1,5 g (0,01 moles) del ácido 5-alkuilbarbitúrico correspondiente y 5 ml de anhídrido acético, y se calienta a 70°C durante tres horas, dejándose hasta el día siguiente a temperatura am-

biente. El precipitado formado de ácido 5-alkil-5-[(3,5-dimetilbenzoilamino)(4-piridil)-metil]-barbitúrico se filtra y se lava con acetato de etilo, recristalizándose a continuación en el disolvente adecuado.

IV.26.2 ACIDO 5-METIL-5-[(3,5-DIMETILBENZOILAMINO)(4-PIRIDIL)-METIL]-BARBITURICO, (177a).

Rto. 80%, P.f. 246°C (dimetilformamida-agua).

Análisis calculado para  $C_{20}H_{20}N_4O_4$ :

C = 63,14; H = 5,29; N = 14,78

Encontrado:

C = 62,72; H = 5,45; N = 14,57

Espectro IR (BrK):  $\nu$  = 3400 (NH); 1760, 1720, 1650 (CO); 1600 (Ar)  $cm^{-1}$ .

Espectro RMN (TFA):  $\delta$  = 2,0 (s, 3H,  $CH_3$  en 5); 2,3 (s, 6H,  $2CH_3$ -Ph); 6,2 (d, 1H, CH); 7,1-7,3 (m, 3H,  $H_2$ ,  $H_4$  y  $H_6$ -fenilo); 8,1 (d, 2H,  $H_3$  y  $H_5$ -piridina); 8,6 (d, 2H,  $H_2$  y  $H_6$ -piridina); 8,8 (m, 1H, NH) ppm.

IV.26.3 ACIDO 5-ETIL-5-[(3,5-DIMETILBENZOILAMINO)(4-PIRIDIL)-METIL]-BARBITURICO. (177b).

Rto. 77%, P.f. 239-241°C (dimetilformamida-agua).

Análisis calculado para  $C_{21}H_{22}N_4O_4$ :

C = 63,94; H = 5,62; N = 14,21

Encontrado:



C = 63,77; H = 5,81; N = 14,51

Espectro IR (BrK):  $\nu$  = 3400, 3200, 3130, 3080 (NH); 1760, 1710, 1685, 1650 (CO), 1600, 1410 (Ar)  $\text{cm}^{-1}$ .

Espectro RMN (TFA):  $\delta$  = 1,0 (t, 3H,  $\text{CH}_3\text{-CH}_2$ ); 2,3 (m, 8H, 2 $\text{CH}_3\text{-Ph}$ ,  $\text{CH}_3\text{-CH}_2$ ); 6,1 (d, 1H, CH); 7,1 (s, 3H,  $\text{H}_2$ ,  $\text{H}_4$  y  $\text{H}_6$ -fenilo); 8,0 (d, 2H,  $\text{H}_3$  y  $\text{H}_5$ -piridina); 8,5 (d, 2H,  $\text{H}_2$  y  $\text{H}_6$ -piridina) ppm.

IV.26.4 ACIDO 5-n-PROPIl-5-[(3,5-DIMETILBENZOILAMINO)(4-PIRIDIL)-METIL]-BARBITURICO (177c).

Rto. 76%, P.f. 245-247°C (dimetilformamida-agua).

Análisis calculado para  $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_4$ :

C = 64,69; H = 5,92; N = 13,71

Encontrado:

C = 64,43; H = 5,90; N = 13,41

Espectro IR (BrK):  $\nu$  = 3410, 3240 (NH); 1740, 1690 (CO)  $\text{cm}^{-1}$ .

Espectro RMN (TFA):  $\delta$  = 1,0 (m, 3H,  $\text{CH}_3\text{-CH}_2$ ); 2,4 (m, 10H, 2 $\text{CH}_3\text{-Ph}$ , 2- $\text{CH}_2$ -); 6,2 (d, 1H, CH); 7,2 (m, 3H,  $\text{H}_2$ ,  $\text{H}_4$  y  $\text{H}_6$ -fenilo); 8,0 (d, 2H,  $\text{H}_3$  y  $\text{H}_5$ -piridina); 8,6 (d, 2H,  $\text{H}_2$  y  $\text{H}_6$ -piridina); 8,8 (s, 1H, NH) ppm.

IV.27 REACCION DE LA N-[( $\alpha$ -ACETOXI)-4-PIRIDILMETIL]-3,5-DIMETILBENZAMIDA CON ACIDO BARBITURICO.

En un matraz de 100 ml de capacidad, provisto de baño de agua, agitación magnética y refrigerante de reflujo con tubo de cloruro cálcico, se ponen 3 g (0,01 moles) de N-[( $\alpha$ -acetoxi)-4-piridilmetil]-3,5-dimetilbenzamida, 1,3 g (0,01 moles) de ácido barbitúrico, 10 ml de trietilamina y 15 ml de cloroformo anhidro, manteniendo la mezcla a reflujo suave durante ocho horas, al cabo de las cuales se elimina el disolvente a presión reducida, así como los restos de trietilamina. El aceite resultante se trata con acetato de etilo, con lo que precipitan 0,42 g (15%) de N,N'-di-(3,5-dimetilbenzoil)-1,2-di-(4-piridil)-viniléndiamina.

#### IV.28 REACCION DEL N-OXIDO DE LA N-(4-PIRIDILMETIL)-3,5-DIMETILBENZAMIDA CON ACIDO HIPURICO Y ANHIDRIDO ACETICO.

En un matraz de 100 ml de capacidad, provisto de baño de agua, agitación magnética y refrigerante de reflujo con tubo de cloruro cálcico, se ponen 5,2 g (0,020 moles) de N-óxido de la N-(4-piridilmetil)-3,5-dimetilbenzamida, 3,2 g (0,018 moles) de ácido hipúrico y 10 ml de anhídrido acético. Se calienta la mezcla a 70°C durante tres horas y se deja a temperatura ambiente hasta el día siguiente. El sólido formado se filtra y se lava con acetato de etilo, identificándose como una mezcla de 4-[(3,5-dimetilbenzoilamino)(4-piridil)]-metilén-2-fenil-5-oxazolona (3,2 g, 45%), 184, y N,N'-di-(3,5-dimetilbenzoil)-1,2-di-(4-piridil)-etiléndiamina (0,86 g, 18%), que se separan por recristalización.

P.f. 238°C (nitrometano).

Análisis calculado para  $C_{24}H_{19}N_3O_3$ :

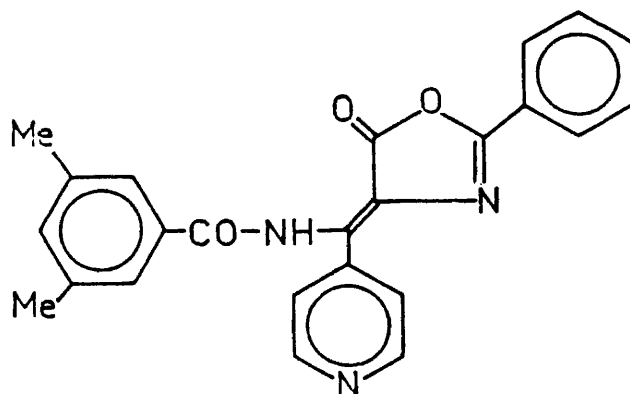
C = 72,53; H = 5,04; N = 10,57

Encontrado

C = 72,40; H = 5,04; N = 10,71

Espectro IR (BrK):  $\nu$  = 3300 (NH); 1730, 1640 (CO); 1700 (C=N)  $cm^{-1}$ .

Espectro RMN (TFA):  $\delta$  = 2,3 (s, 6H, 2CH<sub>3</sub>); 7,4 (m, 6H, H<sub>4</sub>-fenilo trisustituido, H<sub>2</sub>, H<sub>3</sub>, H<sub>4</sub>, H<sub>5</sub> y H<sub>6</sub>-fenilo); 7,8 (d, 2H, H<sub>3</sub> y H<sub>5</sub>-fenilo trisustituido); 8,2 (d, 2H, H<sub>3</sub> y H<sub>5</sub>-piridina); 8,7 (d, 2H, H<sub>2</sub> y H<sub>6</sub>-piridina) ppm.



IV.2° REACCION DE N-[( $\alpha$ -ACETOXI)-4-PIRIDILMETIL]-3,5-DIMETIL-BENZAMIDA CON 2-FENIL-5-OXAZOLONA.

a) SINTESIS DE LA 2-FENIL-5-OXAZOLONA<sup>(109)</sup>.

En un matraz de dos bocas de 250 ml de capacidad, provisto de calefacción, baño de agua, agitación magnética, termómetro y refrigerante de reflujo con tubo de cloruro cálcico, se ponen 10 g (0,056 moles) de ácido hipúrico y 25 ml de anhídrido acético, calentando con agitación a 80°C hasta homogeneidad. Se enfría con baño de hielo y se filtra el precipitado así obtenido, que se trata dos veces con etanol absoluto a 0°C. El sólido residual (3,3 g, 37%) se utiliza sin ulterior purificación para el siguiente paso.

**b) REACCION CON LA N-[( $\alpha$ -ACETOXI)-4-PIRIDILMETIL]-3,5-DIMETILBENZAMIDA.**

En un matraz de 100 ml de capacidad, provisto de agitación magnética, calefacción y refrigerante de reflujo, se ponen 2,32 g (0,02 moles) de 2-fenil-5-oxazolona, 5,96 g (0,02 moles) de N-[( $\alpha$ -acetoxi)-4-piridilmetil]-3,5-dimetilbenzamida, 5 ml de trietilamina y 25 ml de cloroformo, calentando la mezcla a reflujo durante dos horas. Se elimina el disolvente a vacío y el aceite resultante se cromatografía en columna de gel de sílice con benceno como eluyente, obteniéndose así 1,44 g (18%) de 4-[(3,5-dimetilbenzoilamino)(4-piridil)]-metil-2-fenil-5-oxazolona, 182, 1,42 g (18%) de 4-[(3,5-dimetilbenzoilamino)(4-piridil)]-metilén-2-fenil-5-oxazolona, 184, y 0,79 g (10%) de N-(4-piridilmetil)-3,5-dimetilbenzamida.

La 4-[(3,5-dimetilbenzoilamino)(4-piridil)]-metil-2-fenil-5-oxazolona tiene un P.f. 258-259°C (dimetilformamida-agua).

Análisis calculado para  $C_{24}H_{21}N_3O_3 \cdot 3/2 H_2O$ :

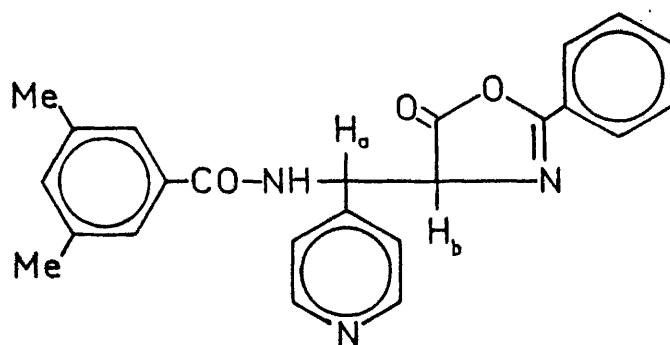
C = 67,59; H = 5,67; N = 9,85

Encontrado:

C = 67,19; H = 5,67; N = 9,67

Espectro IR (BrK):  $\nu$  = 3220 (NH); 1740, 1640 (CO);  
1700 (C=N)  $cm^{-1}$ .

Espectro RMN (TFA):  $\delta$  = 2,4 (s, 6H, 2CH<sub>3</sub>); 5,6 (s-ancho, 1H, H<sub>a</sub>); 6,1 (s-ancho, 1H, H<sub>b</sub>); 7,1-7,8 (m, 8H, aromáticos); 8,2 (d, 2H, H<sub>3</sub> y H<sub>5</sub>-piridina); 8,7 (t, 3H, NH, H<sub>2</sub> y H<sub>6</sub>-piridina) ppm.



IV.30 REDUCCION DE LA 4-[(3,5-DIMETILBENZOILAMINO)(4-PIRIDIL)] -  
METILEN-2-FENIL-5-OXAZOLONA CON HIDROGENO.

Se ponen en el hidrogenador Parr 2,8 g (0,007 moles) de  
4-[(3,5-dimetilbenzoilamino)(4-piridil)]-metilén-2-fenil-5-oxazo-

lona disueltos en 100 ml de ácido acético, y se conecta a una presión de 2,5 atmósferas de hidrógeno, usando Platino sobre Carbono al 10% como catalizador. Una vez finalizada la absorción de hidrógeno, se filtra el catalizador y se elimina el disolvente a presión reducida, tratándose el aceite resultante con acetato de etilo, con lo que precipitan 2,5 g (90%) de 4-[(3,5-dimetilbenzoilamino)-(4-piridil)]-metil-2-fenil-5-oxazolona, de p.f. 258-259°C (dimetil-formamida-agua).

IV.31 HIDROLISIS DE LA 4-[(3,5-DIMETILBENZOILAMINO)(4-PIRIDIL)]-METILEN-2-FENIL-5-OXAZOLONA CON ACIDO YODHIDRICO Y FOSFORO ROJO.

En un matraz de dos bocas de 250 ml de capacidad, provisto de refrigerante de reflujo, embudo de adición, calefacción y agitación magnética, se ponen 3,25 g (0,008 moles) de 4-[(3,5-dimetilbenzoilamino)(4-piridil)]-metilén-2-fenil-5-oxazolona, 1,6 g (0,052 moles) de fósforo rojo puro y 10 ml (0,1 moles) de anhídrido acético, y se añaden, durante una hora y con agitación, 10 ml de ácido yodhídrico del 56%, teniendo la mezcla a reflujo cuatro horas, al cabo de las cuales se filtra el fósforo rojo y el precipitado se lava con ácido acético. El filtrado y las aguas de lavado se llevan a sequedad en un evaporador rotativo. Se añaden 30 ml de agua al aceite obtenido y se vuelve a eliminar el disolvente a presión reducida. El aceite resultante se disuelve en 50 ml de

cloroformo y se lava con solución de bisulfito sódico hasta eliminar los restos de yodo, secándose a continuación con sulfato magnésico anhidro. Al eliminar el disolvente a presión reducida se obtiene un sólido que se identifica como ácido 3,5-dimetilbenzoico (80%).

#### IV.32 REACCION DEL N-OXIDO DE LA N-(4-PIRIDILMETIL)-3,5-DIMETILBENZAMIDA CON ISOCIANATO DE $\alpha$ -NAFTILO.

En un matraz de dos bocas de 100 ml de capacidad, provisto de agitación magnética, calefacción, embudo de adición y refrigerante de reflujo, equipados con tubo de cloruro cálcico, se ponen 6,4 g (0,025 moles) del N-óxido de la N-(4-piridilmetil)-3,5-dimetilbenzamida disueltos en 20 ml de dimetilformamida, y se añaden, gota a gota y con agitación, 9,3 g (0,055 moles) de isocianato de  $\alpha$ -naftilo. Se mantiene la mezcla a reflujo durante siete horas y, a continuación, se elimina el disolvente a presión reducida, filtrándose las agujas de di- $\alpha$ -naftilurea que aparecen, (4,4 g, 52%). La cromatografía del resto del aceite obtenido en columna de gel de sílice con benceno-etanol 9:1 como eluyente, proporciona 1,8 g (23%) de  $\alpha$ -naftilamina y 1,9 g (28%) de 1-( $\alpha$ -naftil)-3,5-dimetilbenzamida.

P.f. 172-174°C (etanol-agua).

Análisis calculado para  $C_{19}H_{17}NO$ :

C = 82,87; H = 6,23; N = 5,09

## Encontrado:

C = 82,70; H = 6,19; N = 5,21

Espectro IR (BrK):  $\nu$  = 3170 (NH); 1630 (CO)  $\text{cm}^{-1}$ .

Espectro RMN ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 2,4 (s, 6H,  $2\text{CH}_3$ ); 7,1 (s, 1H,  $\text{H}_4$ -fenilo); 7,4 (m, 6H,  $\text{H}_2$  y  $\text{H}_6$ -fenilo,  $\text{H}_2$ ,  $\text{H}_3$ ,  $\text{H}_6$  y  $\text{H}_7$ -naftilo); 7,7 (d, 3H,  $\text{H}_4$ ,  $\text{H}_5$  y  $\text{H}_8$ -naftilo); 7,9 (s-ancho, 1H, NH) ppm.

IV.33 REACCION DE N-(4-PIRIDILMETIL)-BENZAMIDAS CON CLORURO DE NITROSILO.

IV.33.1 METODO GENERAL

En un matraz de dos bocas de 100 ml de capacidad, provisto de tubo aductor de gases, se ponen 0,01 moles de N-(4-piridilmetil)-benzamida disueltos en 50 ml de cloroformo anhidro y se pasa corriente de cloruro de nitrosilo durante dos horas a una velocidad de 2-3 burbujas por minuto. Después de dejar la disolución en contacto con el aire hasta que desaparece la coloración de la misma, se vuelca sobre 50 ml de agua y se basifica con disolución diluida de carbonato potásico, extrayéndose a continuación con cloroformo. Una vez seco el extracto con sulfato magnésico anhidro, se elimina a vacío el disolvente y se trata con acetato de etilo el aceite resultante, con lo que se recupera parte del producto de partida inalterado. La eliminación a vacío del disolvente seguida



por tratamiento con acetona-agua (70:30) en nevera del aceite resultante, proporciona el 5-aril-3-(4-piridil)-1,2,4-oxadiazol correspondiente.

IV.33.2 5-(3,5-DIMETILFENIL)-3-(4-PIRIDIL)-1,2,4-OXADIAZOL (196).

Rto. 49%, P.f. 127-128°C (acetonitrilo).

Análisis calculado para  $C_{15}H_{13}N_3O$ :

C = 71,69; H = 5,21; N = 16,72

Encontrado:

C = 70,87; H = 5,28; N = 16,72

Espectro IR (BrK):  $\nu$  = 1610, 1580 (C=N); 760, 700 (N-O)  $cm^{-1}$ .

Espectro RMN ( $CDCl_3$ ):  $\delta$  = 2,4 (s, 6H,  $2CH_3$ ); 7,0 (s, 1H,  $H_4$ -fenilo); 7,6 (s, 2H,  $H_2$  y  $H_6$ -fenilo); 7,8 (d, 2H,  $H_3$  y  $H_5$ -piridina); 8,6 (d, 2H,  $H_2$  y  $H_6$ -piridina) ppm.

Espectro de masas: m/e (intensidad relativa): 251 (100,  $M^+$ ), 165 (10), 131 (70), 121 (15), 116 (20), 105 (7), 77 (10).

IV.33.3 5-(4-METILFENIL)-3-(4-PIRIDIL)-1,2,4-OXADIAZOL.

Rto. 45%, P.f. 136-137°C (acetona-agua).

Análisis calculado para  $C_{14}H_{11}N_3O$ :

C = 70,87; H = 4,67; N = 17,71

Encontrado:

C = 70,46; H = 4,79; N = 17,44

Espectro IR (BrK):  $\nu$  = 1605, 1580 (C=N); 750, 695 (N-O)  $\text{cm}^{-1}$ .

Espectro RMN ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 2,4 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ); 7,2 (m, 2H,  $\text{H}_3$  y  $\text{H}_5$ -fenilo); 7,8 (m, 2H,  $\text{H}_2$  y  $\text{H}_6$ -fenilo); 7,9 (d, 2H,  $\text{H}_3$  y  $\text{H}_5$ -piridina); 8,5 (d, 2H,  $\text{H}_2$  y  $\text{H}_6$ -piridina) ppm.

Espectro de masas: m/e (intensidad relativa): 237 (90,  $\text{M}^+$ ), 121 (30), 116 (100), 91 (25), 77 (15).

IV. 33.4 5-(3-METILFENIL)-3-(4-PIRIDIL)-1,2,4-OXADIAZOL.

Rto. 42%, P.f. 114-115°C (acetona-agua).

Análisis calculado para  $\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}$ :

C = 70,87; H = 4,67; N = 17,71

Encontrado:

C = 70,40; H = 4,77; N = 17,22

Espectro IR (BrK):  $\nu$  = 1610, 1575 (C=N); 750, 695 (N-O)  $\text{cm}^{-1}$ .

Espectro RMN ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 2,4 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ); 7,2 (m, 2H,  $\text{H}_4$  y  $\text{H}_5$ -fenilo); 7,8 (s-ancho, 4H,  $\text{H}_2$  y  $\text{H}_6$ -fenilo,  $\text{H}_3$  y  $\text{H}_5$ -piridina); 8,6 (s-ancho, 2H,  $\text{H}_2$  y  $\text{H}_6$ -piridina) ppm.

IV. 33.5 5-(2-METILFENIL)-3-(4-PIRIDIL)-1,2,4-OXADIAZOL.

Rto. 41%, P.f. 126-127°C (acetona-agua).

Análisis calculado para  $\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}$ :

C = 70,87; H = 4,67; N = 17,71

Encontrado:

C = 70,67; H = 4,72; N = 17,63

Espectro IR (BrK):  $\nu$  = 1610, 1570 (C=N); 750, 700 (N-O)  $\text{cm}^{-1}$ .

Espectro RMN ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 2,7 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ); 7,2 (s, 3H,  $\text{H}_4$ ,  $\text{H}_5$  y  $\text{H}_6$ -fenilo); 7,8 (m, 3H,  $\text{H}_3$ -fenilo,  $\text{H}_3$  y  $\text{H}_5$ -piridina); 8,6 (d, 2H,  $\text{H}_2$  y  $\text{H}_6$ -piridina) ppm.

IV.34 REACCION DE N-(3-PIRIDILMETIL)- Y N-(2-PIRIDILMETIL)-  
3,5-DIMETILBENZAMIDA CON CLORURO DE NITROSILLO.

En un matraz de dos bocas de 100 ml de capacidad, provisto de tubo aductor de gases, se ponen 2,5 g (0,01 moles) de la N-(piridilmetil)-3,5-dimetilbenzamida correspondiente disueltos en 50 ml de cloroformo anhidro y se pasa corriente de cloruro de nitrosilo durante dos horas a una velocidad de 2-3 burbujas por minuto. Se deja estar la mezcla hasta que desaparece la coloración de la disolución y se vuelca sobre 100 ml de agua, neutralizándose con solución diluida de hidróxido sódico. La extracción con cloroformo permite recuperar el producto de partida inalterado. Si no se neutraliza, se obtiene el nitrato del producto de partida.

IV.35 REACCION DE LA N-[( $\alpha$ -ACETOXI)-4-PIRIDILMETIL]-3,5-DIMETILBENZAMIDA CON CLORURO DE NITROSILLO.

En un matraz de dos bocas de 100 ml de capacidad, provisto de entrada y salida de gases, se ponen 3 g (0,01 moles) de N-[( $\alpha$ -acetoxi)-4-piridilmetil]-3,5-dimetilbenzamida disueltos en 50 ml de cloroformo anhidro y se pasa corriente de cloruro de nitrosilo durante cinco minutos, a una velocidad de 2-3 burbujas por minuto, y se deja una hora en reposo, al cabo de la cual se vuelca sobre agua, se neutraliza con carbonato potásico y se extrae con cloroformo. Una vez seco el extracto con sulfato magnésico anhidro, se elimina el disolvente a vacuo, obteniéndose un aceite que proporciona 1,2 g (82%) de 3,5-dimetilbenzamida por tratamiento con ciclohexano.

IV.36 NITRACION DEL N-ÓXIDO DE LA N-(4-PIRIDILMETIL)-3,5-DIMETILBENZAMIDA.

En un matraz de dos bocas de 100 ml de capacidad, provisto de baño de agua, agitación magnética y refrigerante de reflujo, se ponen 8 ml de ácido nítrico y 8 ml de ácido sulfúrico, y se añaden lentamente 6,4 g (0,025 moles) de N-óxido de N-(4-piridilmetil)-3,5-dimetilbenzamida, manteniendo la temperatura a 50-60°C. Terminada la adición se calienta a 100°C durante quince mi-

nutos y se vuelca la mezcla de reacción sobre 100 ml de hielo-agua. Una vez neutralizado con carbonato potásico sólido, se filtra y se elimina el disolvente a presión reducida, obteniéndose 4,1 g (47%) del N-óxido de la N-(4-piridilmetil)-3,5-dimetil-2,6-dinitrobenzamida, 197.

P.f. 270-271°C (dimetilformamida).

Análisis calculado para  $C_{15}H_{14}N_4O_6$ :

C = 52,02; H = 4,07; N = 16,18

Encontrado:

C = 51,91; H = 4,18; N = 16,42

Espectro IR (BrK):  $\nu$  = 3300 (NH); 1660 (C=O); 1530, 1360 ( $NO_2$ )  $cm^{-1}$ .

Espectro RMN (TFA):  $\delta$  = 2,4 (t, 6H,  $2CH_3$ ); 4,9 (d, 2H,  $CH_2$ ); 7,4 (s, 1H,  $H_4$ -fenilo); 8,0 (d, 2H,  $H_3$  y  $H_5$ -piridina); 8,6 (d, 2H,  $H_2$  y  $H_6$ -piridina) ppm.

Espectro de masas: m/e (intensidad relativa): 346 (2,  $M^+$ ), 328 (40), 223 (70), 123 (100), 107 (50), 106 (70).

#### IV.37 REACCION DE N-ÓXIDOS DE N-(PIRIDILMETIL)-3,5-DIMETIL-BENZAMIDAS CON SULFATO DE DIMETILO Y CIANURO POTÁSICO.

##### IV.37.1 METODO GENERAL

En un matraz de dos bocas de 100 ml de capacidad, provisto de agitación magnética, baño de agua, refrigerante de reflu-

jo con tubo de cloruro cálcico, y embudo de adición, se ponen 6,4 g (0,025 moles) de N-óxido de N-(piridilmetil)-3,5-dimetilbenzamida y se añaden, gota a gota y con agitación, 2,5 ml (0,026 moles) de sulfato de dimetilo puro, calentando a 80-90°C, con agitación, durante seis horas.

En un matraz de tres bocas de 100 ml de capacidad, provisto de refrigerante de reflujo, baño de hielo-sal, embudo de adición y tubo aductor de gases, se ponen 6,1 g (0,09 moles) de cianuro potásico disueltos en 12 ml de agua y se pasa corriente de nitrógeno, con agitación fuerte, mientras se enfría a -5°C.

El metilsulfato obtenido al principio se disuelve en 16 ml de agua y se añade, gota a gota, sobre la disolución de cianuro potásico, sin que la temperatura suba por encima de 0°C y manteniendo el paso de nitrógeno. Se continúa la agitación durante dos horas y después se mete la mezcla en nevera otras setenta y dos horas, al cabo de las cuales se extrae con cloroformo y se seca con sulfato magnésico anhidro. Una vez eliminado a vacío el disolvente, se cromatografía el aceite resultante en columna de gel de sílice. En el caso del N-óxido de la N-(3-piridilmetil)-3,5-dimetilbenzamida se emplea benceno como eluyente, y en el caso del N-óxido de la N-(4-piridilmetil)-3,5-dimetilbenzamida benceno-acetato de etilo 1:1

#### IV.37.2 N-[(2-CIANO)-4-PIRIDILMETIL]-3,5-DIMETILBENZAMIDA.

Rto. 38%, P.f. 123-124°C (etanol-agua).

Análisis calculado para  $C_{16}H_{15}N_3O$ :

C = 72,43; H = 5,69; N = 15,83

Encontrado:

C = 72,21; H = 6,05; N = 15,24

Espectro IR (BrK):  $\nu$  = 3280 (NH); 2260 (CN); 1635 (CO); 1600 (Ar)  $\text{cm}^{-1}$ .

Espectro RMN ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 2,2 (s, 6H,  $2\text{CH}_3$ ); 4,5 (d, 2H,  $\text{CH}_2$ ); 6,6 (s-ancho, 1H, NH); 6,9 (s, 1H,  $\text{H}_4$ -fenilo); 7,2 (m, 3H,  $\text{H}_2$  y  $\text{H}_6$ -fenilo,  $\text{H}_5$ -piridina); 7,4 (s, 1H,  $\text{H}_3$ -piridina); 8,4 (d, 1H,  $\text{H}_6$ -piridina) ppm.

Espectro de masas: m/e (intensidad relativa): 265 (5,  $\text{M}^+$ ), 264 (30), 219 (5), 133 (100), 105 (20), 79 (10).

IV.37.3 N-[(2-CIANO)-3-PIRIDILMETIL]-3,5-DIMETILBENZAMIDA.

Rto. 18%, P.f. 133-135°C (ciclohexano).

Análisis calculado para  $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}$ :

C = 72,43; H = 5,69; N = 15,83

Encontrado:

C = 72,76; H = 5,55; N = 16,03

Espectro IR (BrK):  $\nu$  = 3280 (NH); 2240 (CN); 1640 (CO)  $\text{cm}^{-1}$ .

Espectro RMN ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 2,23 (s, 6H,  $2\text{CH}_3$ ); 4,65 (d, 2H,  $\text{CH}_2$ ); 6,95 (s-ancho, 1H, NH); 7,25 (m, 4H,  $\text{H}_2$ ,  $\text{H}_4$  y  $\text{H}_6$ -fenilo,  $\text{H}_5$ -piridina); 7,79 (c, 1H,  $\text{H}_4$ -piridina); 8,36 (s, 1H,  $\text{H}_6$ -piridina) ppm.

Espectro de masas: m/e (intensidad relativa): 265 (40,  $\text{M}^+$ ), 134 (20), 133 (100), 105 (35).

## IV.37.4 N-[(5-CIANO)-3-PIRIDILMETIL]-3,5-DIMETILBENZAMIDA.

Rto. 41%, P.f. 134-136°C (etanol-agua).

Análisis calculado para  $C_{16}H_{15}N_3O$ :

C = 72,43; H = 5,69; N = 15,83

Encontrado:

C = 72,18; H = 5,93; N = 15,94

Espectro IR (BrK):  $\nu$  = 3290 (NH); 2220 (CN); 1630 (CO)  $cm^{-1}$ .

Espectro RMN ( $CDCl_3$ ):  $\delta$  = 2,27 (s, 6H,  $2CH_3$ ); 4,65 (d, 2H,  $CH_2$ ); 6,95 (s-ancho, 1H, NH); 7,20 (t, 4H,  $H_2$ ,  $H_4$  y  $H_6$ -fenilo,  $H_4$ -piridina); 7,75 (d, 1H,  $H_2$ -piridina); 8,75 (d, 1H,  $H_6$ -piridina) ppm.

IV.38 REACCION DE LA N-[( $\alpha$ -ACETOXI)-4-PIRIDILMETIL]-3,5-DIMETILBENZAMIDA CON CIANURO POTASICO<sup>(104)</sup>.

En un matraz de tres bocas de 250 ml de capacidad, provisto de refrigerante de reflujo, tubo aductor de gases, embudo de adición, calefacción y agitación magnética, se ponen 3,9 g (0,06 moles) de cianuro potásico suspendidos en 40 ml de dimetilsulfóxido, y se inicia el paso de una corriente suave de nitrógeno. Se calienta a 90°C y se añaden, gota a gota y con agitación, 5,96 g (0,02 moles) de N-[( $\alpha$ -acetoxi)-4-piridilmetil]-3,5-dimetilbenzamida, disueltos en 50 ml de dimetilsulfóxido, manteniendo la agi-



tación a esa temperatura durante una hora. Una vez eliminado el disolvente a presión reducida, se obtiene un aceite que, tratado con ciclohexano caliente, proporciona 0,5 g (17%) de 3,5-dimetilbenzamida, estando constituido el resto del aceite por productos poliméricos que no se han logrado separar.

IV.39 REACCION DE N-(4-PIRIDILMETIL)-3,5-DIMETILBENZAMIDA CON OXICLORURO DE FOSFORO Y POSTERIOR TRATAMIENTO CON ZINC Y ETANOL<sup>(105)</sup>.

En un matraz de 100 ml de capacidad, provisto de refrigerante de reflujo con tubo de cloruro cálcico, y baño de agua, se ponen 6 g (0,025 moles) de N-(4-piridilmetil)-3,5-dimetilbenzamida y 9 ml (0,1 moles) de oxicloruro de fósforo, calentando durante hora y media. Transcurrido este tiempo se enfría la mezcla a 0-5°C, se le añaden 8,2 g (0,125 moles) de zinc en polvo suspendidos en 40 ml de etanol absoluto, y se calienta la mezcla durante diez horas más. Una vez enfriada a temperatura ambiente, se le añade agua y se basifica con amoníaco, extrayéndose a continuación con cloroformo. Se seca el extracto con sulfato magnésico anhidro y se elimina el disolvente, obteniéndose un aceite del que precipita, por tratamiento con acetato de etilo, un sólido amarillo que se identifica como el fosfato de la N-(4-piridilmetil)-3,5-dimetilbenzamida.

Rto. 92%, P.f 140-143°C (etanol).

Análisis calculado para  $C_{15}H_{16}N_2O \cdot 2P(O)_4H_3$ :

C = 41,29; H = 5,08; N = 6,42

Encontrado:

C = 41,58; H = 4,52; N = 6,30

Espectro IR (BrK):  $\nu$  = 3350, 3210 (NH); 1635 (CO amida); 1580 (O=P-OH)  $cm^{-1}$ .

Espectro RMN (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  = 2,3 (s, 6H, 2CH<sub>3</sub>); 4,7 (d, 2H, CH<sub>2</sub>); 7,1 (s, 1H, H<sub>4</sub>-fenilo); 7,4 (s, 2H, H<sub>2</sub> y H<sub>6</sub>-fenilo); 7,8 (d, 2H, H<sub>3</sub> y H<sub>5</sub>-piridina); 8,7 (d, 2H, H<sub>2</sub> y H<sub>6</sub>-piridina) ppm.

Espectro de masas: m/e (intensidad relativa): 240 (60,  $M_{base}^+$ ), 133 (100), 105 (30), 79 (10).

#### IV.40 REACCION DEL CLORURO DE N-BENCIL-4-[(3,5-DIMETILBENZOIL-AMINO)-METIL]-PIRIDINIO CON ETOXIDO SODICO<sup>(110)</sup>.

En un erlenmeyer de 100 ml de capacidad, se ponen 2,3 g (0,006 moles) de cloruro de N-bencil-4-[(3,5-dimetilbenzoilamino)-metil]-piridinio, y se le añaden 0,4 g de sodio en 30 ml de etanol absoluto, y se deja la mezcla setenta y dos horas en nevera. Al cabo de este tiempo se filtran los cristales formados y se elimina a vacfo el disolvente. Al cromatografiar el aceite resultante en columna de gel de sílice con benceno como eluyente, se obtienen 0,6 g (68%) de 3,5-dimetilbenzamida.

IV.41 REDUCCION DEL CLORURO DE N-BENCIL-4-[(3,5-DIMETILBENZOILAMINO)-METIL]-PIRIDINIO CON BOROHIDRURO SODICO<sup>(107)</sup>.

En un matraz de dos bocas de 50 ml de capacidad, provisto de refrigerante de reflujo, baño de hielo-sal, embudo de adición y agitación magnética, se ponen 4,6 g (0,0125 moles) de cloruro de N-bencil-4-[(3,5-dimetilbenzoilamino)-metil]-piridinio disueltos en 30 ml de agua y se enfría a -2°C. A continuación se añade, gota a gota y con agitación, una disolución de 0,6 g (0,0025 moles) de carbonato sódico y 1,2 g (0,015 moles) de borohidruro sódico en 12,5 ml de agua. Después de agitar diez minutos se extrae con cloroformo, se añade una punta de espátula de hidroquinona y se seca con sulfato magnésico anhidro. Una vez eliminado el disolvente a vacío, el aceite resultante se cromatografía en columna de gel de sílice con benceno-etanol 9:1 como eluyente, obteniéndose 1,5 g (36%) de N-[(1-bencil)-1,2,5,6-tetrahidro-4-piridilmetil]-3,5-dimetilbenzamida, 204.

P.f. 116-118°C (ciclohexano).

Análisis calculado para  $C_{22}H_{26}N_2O$ :

C = 79,04; H = 7,78; N = 8,38

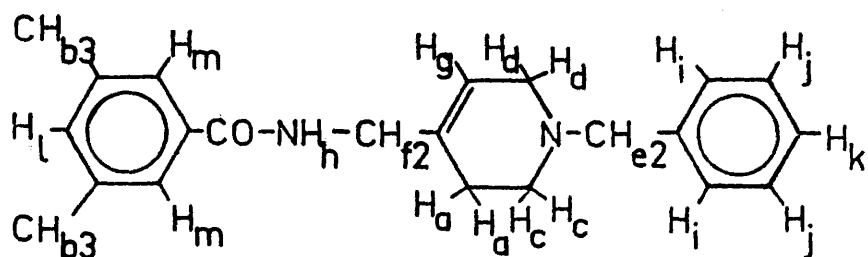
Encontrado:

C = 78,72; H = 7,70; N = 8,54

Espectro IR (BrK):  $\nu$  = 3230 (NH); 1650 (CO)  $\text{cm}^{-1}$ .

Espectro RMN ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 2,2 (m, 2H,  $2H_a$ ); 2,3 (s, 6H,  $6H_b$ ); 2,5 (c, 2H,  $2H_c$ ); 2,9 (m, 2H,  $2H_d$ ); 3,5 (s, 2H,  $2H_e$ ); 3,9 (d, 2H,  $2H_f$ ); 5,5 (m, 1H,  $H_g$ ); 6,0 (s-ancho,

1H, H<sub>h</sub>); 6,9 (s, 2H, H<sub>l</sub> y H<sub>k</sub>); 7,2 (s, 6H, 2H<sub>i</sub>, 2H<sub>j</sub> y 2H<sub>m</sub>) ppm.



Nota: Los puntos de fusión no se han corregido. Los espectros IR se han registrado en un espectrofotómetro Perkin-Elmer 257. Los espectros de RMN se han realizado con un espectrómetro Varian T-60A (60 MHz) y excepcionalmente en los compuestos que se indican en cada caso, en un Bruker WH de 90 MHz. Los espectros de masas se han registrado en un Varian Mat 711.

11 -

V. - CONCLUSIONES

- 1.- La reacción del N-óxido de la N-(4-piridilmetil)-3,5-dimetilbenzamida con etiltiol, isopropiltiol o tercbutiltiol en anhídrido acético, proporciona los correspondientes sulfuros de [(3,5-dimetilbenzoilamino)(4-piridil)]-metil-alquilo, junto a N,N'-di-(3,5-dimetilbenzoil)-1,2-di-(4-piridil)-etiléndiamina y N,N'-di-(3,5-dimetilbenzoil)-1,2-di-(4-piridil)-viniléndiamina. Sin embargo, cuando se emplea el n-butiltiol, se obtiene el sulfuro de [1,2-di-(3,5-dimetilbenzoilamino)-1,2-di-(4-piridil)]-etil-n-butilo.
- 2.- Se ha confirmado que el primer paso de esta reacción es la formación de la N-[( $\alpha$ -acetoxi)-4-piridilmetil]-3,5-dimetilbenzamida, que reacciona con el tior para dar el sulfuro, o bien da lugar a la N,N'-di-(3,5-dimetilbenzoil)-1,2-di-(4-piridil)-etiléndiamina, por un mecanismo homolítico, vía radicales enjaulados. Esta última, por una reacción de transferencia seguida de desproporción radicalica, da origen a la N,N'-di-(3,5-dimetilbenzoil)-1,2-di-(4-piridil)-viniléndiamina, que puede reaccionar a su vez con el n-butiltiol, para dar el sulfuro de [1,2-di-(3,5-dimetilbenzoilamino)-1,2-di-(4-piridil)]-etil-n-butilo.
- 3.- Para confirmar la estructura del sulfuro de [1,2-di-(3,5-dimetilbenzoilamino)-1,2-di-(4-piridil)]-etil-n-butilo, se ha efectuado su hidrólisis en ácido sulfúrico del 30%, obtenién-

dose el 2-(3,5-dimetilfenil)-4,5-di-(4-piridil)-imidazol.

- 4.- Los sulfuros de [(3,5-dimetilbenzoilamino)(4-piridil)]-metilalquilo obtenidos son inestables y se descomponen espontáneamente a la N,N'-di-(3,5-dimetilbenzoil)-1,2-di-(4-piridil)-viniléndiamina, por un procedimiento semejante al de la formación de ésta a partir de la N-[( $\alpha$ -acetoxi)-4-piridilmetil]-3,5-dimetilbenzamida.
- 5.- La reacción de la N-[( $\alpha$ -acetoxi)-4-piridilmetil]-3,5-dimetilbenzamida con aminas proporciona 3,5-dimetilbenzamida y 4-piridinaldehído. Si el grupo amino está unido a un ciano (cianamida), la reacción sigue el mecanismo radicalico explicado anteriormente, y se forman N,N'-di-(3,5-dimetilbenzoil)-1,2-di-(4-piridil)-etiléndiamina y N,N'-di-(3,5-dimetilbenzoil)-1,2-di-(4-piridil)-viniléndiamina.
- 6.- La reacción de la N-[( $\alpha$ -acetoxi)-4-piridilmetil]-3,5-dimetilbenzamida con hidrazina, conduce a la hidrazida del ácido 3,5-dimetilbenzoico, resultado que parece indicar que la reacción transcurre por un ataque nucleófilo de la hidrazina al carbonilo de la N-[( $\alpha$ -acetoxi)-4-piridilmetil]-3,5-dimetilbenzamida.

- 7.- En contra de lo reseñado en la literatura sobre N-óxidos de piridina, el N-óxido de la N-(4-piridilmetil)-3,5-dimetilbenzamida reacciona con compuestos que poseen grupos metileno activos, con buen rendimiento.
- 8.- Al hacer reaccionar el N-óxido de la N-(4-piridilmetil)-3,5-dimetilbenzamida con malononitrilo en presencia de anhídrido acético, se obtiene 6-(3,5-dimetilfenil)-3-ciano-4-(4-piridil)-1H-2-pirimidona, por ciclación interna del producto de sustitución en el metileno activo, debido a un ataque nucleófilo del oxígeno carbonílico a uno de los grupos ciano.
- 9.- En la reacción del N-óxido de la N-(4-piridilmetil)-3,5-dimetilbenzamida con malonato de dietilo en presencia de anhídrido acético a 80°C, se obtiene la N-[( $\alpha$ -acetoxi)-4-piridilmetil]-3,5-dimetilbenzamida como único producto, mientras que cuando se efectúa la reacción a 140°C, se obtienen N,N'-di-(3,5-dimetilbenzoil)-1,2-di-(4-piridil)-etiléndiamina y N,N'-di-(3,5-dimetilbenzoil)-1,2-di-(4-piridil)-viniléndiamina.
- 10.- La reacción de la N-[( $\alpha$ -acetoxi)-4-piridilmetil]-3,5-dimetilbenzamida con malonato de dietilo en cloroformo y en presencia de trietilamina, proporciona 2-carbetoxi-3-(3,5-dimetil-



benzoilamino)-3-(4-piridil)-propanoato de etilo. El hecho de que este producto no se obtenga a alta temperatura, sino únicamente los derivados de etiléndiamina y viniléndiamina, parece indicar que el aumento de temperatura favorece el proceso de ruptura homolítica del acetato antes que su reacción con el anión correspondiente del malonato de dietilo.

11.- Al efectuar la amonólisis del 2-carbetoxi-3-(3,5-dimetilbenzoilamino)-3-(4-piridil)-propanoato de etilo, con amoníaco concentrado a presión atmosférica y 90°C, se obtiene 2-carbetoxi-3-(3,5-dimetilbenzoilamino)-3-(4-piridil)-propionamida, mientras que al efectuarla en tubo cerrado, a la misma temperatura, se obtiene 2-carbamoil-3-(3,5-dimetilbenzoilamino)-3-(4-piridil)-propionamida.

12.- La reacción del 2-carbetoxi-3-(3,5-dimetilbenzoilamino)-3-(4-piridil)-propanoato de etilo con bencilamina a reflujo proporciona la 2-(N-bencilcarbamoil)-3-(3,5-dimetilbenzoilamino)-3-(4-piridil)-N-bencilpropionamida, y la reacción con urea, en presencia de etóxido sódico, proporciona 3,5-dimetilbenzamida. Estos resultados indican que el metileno en 4 de la piridina no es estable en medios fuertemente básicos.

13.- En la reacción del N-óxido de la N-(4-piridilmetil)-3,5-dime-

tilbenzamida con fenilacetato de etilo se obtienen los mismos resultados que con el malonato de dietilo. Sin embargo, al efectuar la reacción de la N-[( $\alpha$ -acetoxi)-4-piridilmetil]-3,5-dimetilbenzamida con el fenilacetato de etilo, se obtiene el 3-(3,5-dimetilbenzoilamino)-2-fenil-3-(4-piridil)-propanoato de etilo con muy bajo rendimiento.

14.- La reacción del N-óxido de la N-(4-piridilmetil)-3,5-dimetilbenzamida con ácidos 5-alquilbarbitúricos en anhídrido acético a 70°C, proporciona los ácidos 5-alquil-5-[(3,5-dimetilbenzoilamino)(4-piridil)-metil]-barbitúricos correspondientes. Sin embargo, cuando se efectúa la reacción de la N-[( $\alpha$ -acetoxi)-4-piridilmetil]-3,5-dimetilbenzamida con ácido barbitúrico en cloroformo y en presencia de trietilamina, se obtienen N,N'-di-(3,5-dimetilbenzoil)-1,2-di-(4-piridil)-etiléndiamina y N,N'-di-(3,5-dimetilbenzoil)-1,2-di-(4-piridil)-v niléndiamina, lo que indica un mecanismo de reacción diferente.

15.- En la reacción del N-óxido de la N-(4-piridilmetil)-3,5-dimetilbenzamida con ácido hipúrico en anhídrido acético a 70°C, se obtiene 4-[(3,5-dimetilbenzoilamino)(4-piridil)]-metilén-2-fenil-5-oxazolona, mezclada con N,N'-di-(3,5-dimetilbenzoil)-1,2-di-(4-piridil)-etiléndiamina.

- 16.- En la reacción de la N-[( $\alpha$ -acetoxi)-4-piridilmetil]-3,5-dimetilbenzamida con 2-fenil-5-oxazolona se obtiene una mezcla de 4-[(3,5-dimetilbenzoilamino)(4-piridil)]-metil-2-fenil-5-oxazolona y 4-[(3,5-dimetilbenzoilamino)(4-piridil)]-metilén-2-fenil-5-oxazolona.
- 17.- Los resultados obtenidos en las dos reacciones anteriores parecen indicar la coexistencia de dos mecanismos diferentes. Por una parte, uno iónico, de adición tipo Michael de la 2-fenil-5-oxazolona a la (3,5-dimetilbenzoil)-(4-piridilmetil)-imina, para dar 4-[(3,5-dimetilbenzoilamino)(4-piridil)]-metil-2-fenil-5-oxazolona, y, por otra, un mecanismo radicalico que da origen a la 4-[(3,5-dimetilbenzoilamino)(4-piridil)]-metilén-2-fenil-5-oxazolona y a la N,N'-di-(3,5-dimetilbenzoil)-1,2-di-(4-piridil)-etiléndiamina.
- 18.- La relación estructural entre la 4-[(3,5-dimetilbenzoilamino)(4-piridil)]-metil-2-fenil-5-oxazolona y la 4-[(3,5-dimetilbenzoilamino)(4-piridil)]-metilén-2-fenil-5-oxazolona, se demuestra porque el segundo compuesto suministra el primero por hidrogenación catalítica, con rendimiento prácticamente cuantitativo.
- 19.- En la reacción de la N-(4-piridilmetil)-3,5-dimetilbenzamida

con cloruro de nitrosilo, se obtiene el 5-(3,5-dimetilfenil)-3-(4-piridil)-1,2,4-oxadiazol. Se ha comprobado que el cloruro de nitrosilo ataca en primer lugar al grupo metileno activo de la molécula, transformándose a continuación en el hidroximinoderivado, que se cicla, con pérdida de agua entre la forma enólica del grupo CO y el OH del grupo oxima.

20.- Se ha comprobado la generalidad de la obtención de 1,2,4-oxadiazoles por reacción de las N-(4-piridilmetil)-benzamidas con cloruro de nitrosilo, habiéndose encontrado que constituye un método de obtención de 5-fenil-3-(4-piridil)-1,2,4-oxadiazoles.

21.- En la nitración del N-óxido de la N-(4-piridilmetil)-3,5-dimetilbenzamida en condiciones suaves, se obtiene el N-óxido de la N-(4-piridilmetil)-3,5-dimetil-2,6-dinitrobenzamida.

22.- En la reacción del N-óxido de la N-(4-piridilmetil)-3,5-dimetilbenzamida con sulfato de dimetilo y cianuro potásico, se obtiene la N-[(2-ciano)-4-piridilmetil]-3,5-dimetilbenzamida. Cuando se lleva a cabo la misma reacción con el N-óxido de la N-(3-piridilmetil)-3,5-dimetilbenzamida, se obtiene una mezcla de N-[(2-ciano)-3-piridilmetil]-3,5-dimetilbenzamida y N-[(5-ciano)-3-piridilmetil]-3,5-dimetilbenzamida.

- 23.- En la reacción del cloruro de N-bencil-4-[(3,5-dimetilbenzoilamino)-metil]-piridinio con borohidruro sódico, se obtiene la N-[(1-bencil-1,2,5,6-tetrahidro)-4-piridilmetil]-3,5-dimetilbenzamida, no habiéndose podido aislar el dihidroderivado intermedio.

1-1

## VI.- BIBLIOGRAFIA

- 1.- M.F. Braña, J.M. Castellano, C.M. Roldán, F.P. Rabadán, *Arch. Farmacol. Toxicol.*, IV, 237 (1978).
- 2.- P.D.G. Jalón, E. González, A. Idoipe, M.R.M. Larrañaga, M.F. Braña, *Anzeim-Forsch.*, 29, 1704 (1979).
- 3.- E. Cuenca, L. Casais, J. Gibert Rahola, *Arch. Farmacol. Toxicol.*, II, 277 (1976).
- 4.- E. Cuenca, L. Casais, M.C. Luna, J.M. Casalla, J. Gibert Rahola, *Arch. Farmacol. Toxicol.*,
- 5.- L. Casais, A. Colom, M.P. Martín del Río, M. Vallejo, E. Cuenca, *Arch. Farmacol. Toxicol.*, V, 159 (1979).
- 6.- L. Casais, R. Chermat, E. Cuenca, O. Simon, *Arch. Farmacol. Toxicol.*, VII, 65 (1981).
- 7.- L.H. Brannigan, R.B. Hodge, L. Field, *J. Med. Chem.*, 19, 798 (1976).
- 8.- A. Burger, *Medicinal Chemistry*, Willey Interscience, New York, 65-67 (1970).
- 9.- S.K. Eshner, R.I. Cassell, J. Morton, II, J.H. Williams, J. *Org. Chem.*, 16, 1283 (1951).

- 10.- A. Burger, *Medicinal Chemistry*, Willey Interscience, New York, 1051 (1970).
- 11.- J.M. Caroon, R.D. Clark, A.F. Kluge, J.T. Nelson, A.M. Strosberg, S.H. Unger, A.D. Michel, R.L. Whiting, *J. Med. Chem.*, 24, 1320 (1981).
- 12.- R. Leaneers, *Pat. U.S.A.* n°3,211,742
- 13.- B. Zeeh, N. Goetz, *Pat. Ger.* n°2,426,878
- 14.- J.C. Gagnault, J. Delourme-Houdé, *Fititerapia*, 1977 (6), 243.
- 15.- G. Buchi, D.L. Coffen, K.Kocsis, P.E. Sonnet, F.E. Ziegler, *J. Am. Chem. Soc.*, 88, 3099 (1966).
- 16.- A.R. Katritzky, J.M. Lagowski, *Chemistry of the Heterocyclic N-oxides*, Academic Press, (1971).
- 17.- A.Crum-Brown, T. Fraser, *Trans. R. Soc. Edimburgh*, 25, 151 y 693 (1868-1869).
- 18.- A. Lespagnol, *Chimie des médicaments*, Enterprise Moderne D'Édition, Paris, 10 (1974).
- 19.- A. Lespagnol, *Chimie des médicaments*, Enterprise Moderne D'É-



- dition, Paris, 18, (1974).
- 20.- T. Miyamoto, K. Murata, *Vitamin (Kyoto)*, 29 (3), 191 (1964);  
C.A. 61: 16475f
  - 21.- F. Hoffman-La Roche and Co. Pat. Suiza n° 200,248 (1938)
  - 22.- A. Martínez Sanz, *Tesis Doctoral*, Madrid, Julio 1978.
  - 23.- E.A. Bliss, P.H. Long, *Bull. Johns Hopkins Hosp.*, 60, 149  
• (1937).
  - 24.- G. Giacomello, *Chimica Farmaceutica*, Unione Tipografico-Editrice Torinese, Torino, 1165 (1974).
  - 25.- S.J. Das Gupta, *J. Indian Chem. Soc.*, 38, 417 (1961).
  - 26.- G.H. Hitchings, B. Roth (para Borroughs Wellcome and Co. Inc.),  
Pat. U.S.A. n° 2,909,522 (1959).
  - 27.- G. Giacomello, *Chimica Farmaceutica*, Unione Tipografico-Editrice Torinese, Torino, 785 (1974).
  - 28.- L. Albanus, E. Hansson, C.G. Schmitterlow, *Acta Pharmacol. Toxicol.*, 18, 105 (1961).
  - 29.- M.W. Lobbezoo, W. Soudijn, I. van Wijngaarden, *J. Med. Chem.*,

24, 777 (1981).

30.- A. Lespagnol, *Chimie des médicaments*, Entreprise Moderne D'Edition, Paris, 21 (1974).

31.- A. Burger, *Medicinal Chemistry*, Willey-Interscience, New York, 75 (1970).

32.- E.J. Ariens, *Drug Design*, Vol. I, Academic Press, New York, 77 (1971).

33.- F.E. Roth, *Chemoterapia*, 3, 120 (1961); C.A. 56: 894g.

34.- J.W. Barker, I. Schumacher, D.P. Roman en *Medicinal Chemistry*, editado por A. Burger, Willey-Interscience, New York, 645 (1970).

35.- E.J. Ariens, *Drug Design*, Vol I, Academic Press, New York, 78 (1971).

36.- E. Ochiai, *Aromatic Amine Oxides*, Elsevier Publishing Co., (1967).

37.- R.A. Abramovitch, *Pyridine and its derivatives*, Supplement Part 2, John Willey and Sons (1974).

38.- R.G. Pearson, *J. Chem. Educ.*, 45, 581 (1968).

- 39.- L. Bauer, T.E. Dickerhofe, K. Tserng, *J. Heterocyclic Chem.*, 12, 797 (1975).
- 40.- B.A. Mikrut, F.M. Hershenson, K.F. King, L. Bauer, R.S. Egan, *J. Org. Chem.*, 36, 3749 (1971).
- 41.- F.M. Hershenson, L. Bauer, *J. Org. Chem.*, 34, 655 (1969).
- 42.- R.S. Egan, F.M. Hershenson, L. Bauer, *J. Org. Chem.*, 665 (1969).
- 43.- J.M. Kokosa, L. Bauer, S.R. Egan, *J. Org. Chem.*, 40, 3196 (1975).
- 44.- B.A. Mikrut, K.K. Khullar, P.Y.P. Chan, J.M. Kokosa, L. Bauer, R.S. Egan, *J. Heterocycl. Chem.*, 11, 713 (1974).
- 45.- J.M. Kokosa, L. Bauer, R.S. Egan, *J. Heterocycl. Chem.*, 13, 321 (1976).
- 46.- L. Bauer, T.E. Dickerhofe, *J. Org. Chem.*, 29, 2183 (1964).
- 47.- J.M. Kokosa, I. Chu, L. Bauer, R.S. Egan, *J. Heterocycl. Chem.*, 13, 861 (1976).
- 48.- M. Hamana, M. Yamazaki, *Chem. Pharm. Bull. (Tokyo)*, 11, 415 (1963).

- 49.- M. Hamana, *J. Heterocycl. Chem.*, 9, S-51 (1972).
- 50.- M.M. Yousif, S. Saeki, M. Hamana, *Heterocycles*, 15, 1083 (1981).
- 51.- P. Bruni, G. Guerra, *Ann. Chím. (Rome)*, 57, 588 (1967).
- 52.- M.M. Yousif, S. Saeki, M. Hamana, *J. Heterocycl. Chem.*, 17, 305 (1980).
- 53.- M.M. Yousif, S. Saeki, M. Hamana, *J. Heterocycl. Chem.*, 17, 1029 (1980).
- 54.- M. Hamana, S. Saeki, *Kagaku no Ryoiki Zokan*, 123, 219 (1979).
- 55.- M. Iwao, T. Kuraishi, *J. Heterocycl. Chem.*, 15, 1425 (1978).
- 56.- M.F. Braña, M.L. López Rodríguez, *J. Heterocycl. Chem.*, 18, 869 (1981).
- 57.- V. Boekelhelde, W.J. Linn, *J. Am. Chem. Soc.*, 76, 1286 (1954).
- 58.- G. Kobayashi, S. Furukawa, *Chem. Pharm. Bull. (Tokyo)*, 1, 347 (1953).
- 59.- M.F. Braña, M.L. López Rodríguez, *Tetrahedron Letters*, 21, 3923 (1980).

- 60.- R.A. Abramovitch, I. Shinkai, *Accounts of Chemical Research*, 9, 192 (1976).
- 61.- H. Seidl, R. Huisgen, R. Grashey, *Chem. Ber.*, 102, 926 (1969).
- 62.- T. Hisano, S. Yoshikawa, K. Muraoka, *Chem. Pharm. Bull. (Tokyo)*, 22, 1611 (1974).
- 63.- T. Hisano, T. Matsuoka, M. Ichikawa, *Org. Prep. Proced. Int.*, 6, 243 (1974).
- 64.- T. Hisano, T. Matsuoka, M. Ichikawa, *Heterocycles*, 2, 163 (1974).
- 65.- M. Hamana, H. Noda, M. Aoyama, *Heterocycles*, 2, 167 (1974).
- 66.- R.A. Abramovitch, I. Shinkai, R. van Dahm, *J. Heterocycl. Chem.*, 13, 171 (1976).
- 67.- T. Hisano, T. Matsuoka, M. Ichikawa, *Chem. Pharm. Bull (Tokyo)*, 24, 533 (1976).
- 68.- R. A. Abramovitch, G.M. Singer, *J. Org. Chem.*, 40, 41 (1975).
- 69.- H. France, I.M. Heilbron, D.H. Hey, *J. Chem. Soc.*, 1940, 369.
- 70.- A. Rheinboldt, J. Schmitz-Dumont, *Annalen*, 444, 113 (1925).

- 71.- E.V. Lynn, F.A. Lee, *J. Am. Pharm. Assoc.*, 16, 309 (1927).
- 72.- M. Claisen, *Berichte*, 20, 252 (1887).
- 73.- O.K. Zav'yalova, D.V. Tischenko, N.M. Pishes, K.S. Schneider, A.I. Konokotina, *Khim. Drev.*, 6, 96 (1976); C.A. 86: 106119m.
- 74.- J.H. Bateman, *Pat. U.S.A.* n°3,717,678
- 75.- O. Touster, *Organic Reactions*, Vol. VII, John Willey and Sons, 327-346 (1953).
- 76.- D.T. Manning, H.A. Stansbury, Jr, *J. Org. Chem*, 26, 3755 (1961).
- 77.- M.M. Rogic, J. Vitrone, M.D. Swerdloff, *J. Am. Chem. Soc.*, 99, 1156 (1977).
- 78.- M.M. Rogic, J. Vitrone, M.D. Swerdloff, *J. Am. Chem. Soc.*, 97, 3848 (1975).
- 79.- M.M. Rogic, R. Ruhrmann, *Pat. Ger.* 2,249,993
- 80.- M. Oono, M. Okamoto, *Pat. Japon.* 73 27,304.
- 81.- A.S. Onishenko, *J. Gen. Chem. (URSS)*, 11, 197 (1941); C.A. 35, 7941<sup>5</sup> (1941).

- 82.- M. Colette, R. Perrot, *Ann. Chim. (Paris)*, 1, 269 (1976).
- 83.- J. Beger, *Pat. Ger. Oriental* n°127,812
- 84.- R.B. Silverman, *J. Heterocycl. Chem.*, 15, 1519 (1978).
- 85.- L.J. Beckan, U.A. Fessler, M.A. Kise, *Chem. Rev.*, 48, 324 (1951).
- 86.- J. Meinwald, Y.C. Meinwald, T.N. Baker III, *J. Am. Chem. Soc.*, 86, 4074 (1964).
- 87.- E.V. Lynn, H.A. Shoemaker, *J. Am. Pharm. Assoc.*, 15, 174 (1926).
- 88.- E.V. Lynn, C. Hilton, *J. Am. Chem. Soc.*, 44, 645 (1922).
- 89.- E.V. Lynn, H.L. Arkley, *J. Am. Chem. Soc.*, 45, 1045 (1923).
- 90.- J. Perkowski, J. Czech, L. Kos, *Radiochem. Radioanal. Lett.*, 37, 93 (1979).
- 91.- M. Roger Perrot, *Académie des Sciences, Séance de 6 Août*, 585 (1934).
- 92.- D.T. Manning, H.A. Stansbury, Jr, *J. Am. Chem. Soc.*, 81, 4885 (1959).

- 93.- T. Kosuge, M. Yokota, H. Sawanishi, *Chem. Pharm. Bull (Tokyo)*, 13, 1480 (1965).
- 94.- W. D. Roll, *Pat. U.S.A.* n° 4,035,373 (1977).
- 95.- M.F. Braña, M.L. López Rodríguez, R. López de Arenosa, *An. Quím.*, 77 C, 159 (1981).
- 96.- M.F. Braña, J.M. Castellano, Resultados sin publicar.
- 97.- M.L. López Rodríguez, *Tesis Doctoral*, Madrid, Enero 1980
- 98.- J.E. Baldwin, F.J. Urban, R.D.G. Cooper, F.L. Jose, *J. Am. Chem. Soc.*, 95, 2401 (1973).
- 99.- L. Field, *Synthesis*, 1972, 115.
- 100.- H.S. Schultz, H.D. Freyermuth, S.R. Buc, *J. Org. Chem.*, 28, 1140 (1963).
- 101.- M. Quinteiro, C. Seoane, J.L. Soto, *J. Heterocycl. Chem.*, 15, 57 (1978).
- 102.- A.J. Fatiadi, *Synthesis*, 1978, 165.
- 103.- B.S. Furniss en *Vogel's Textbook of Organic Chemistry*, Longmans, London, 4th edn., 553 (1978).



- 104.- J.J. Bloomfield, P.U. Fennesey, *Tetrahedron Letters*, 33, 2273 (1964).
- 105.- A. Basha, A.U. Rahman, *Experientia*, 33, 101 (1977).
- 106.- J.A. Joule, G.F. Smith, *Heterocyclic Chemistry*, Van Nostrand Reinhold, 2nd Edition, London, 69 (1978).
- 107.- G. Buchi, D.L. Coffen, K. Kocsis, P.E. Sonnet, F.E. Ziegler, *J. Am. Chem. Soc.*, 88, 3099 (1966).
- 108.- B.J. Hazzard, *Organicum*, Pergamon Press Ltd., Oxford, 354 (1973).
- 109.- M.T. Yip, D.R. Dalton, *Organic Chemistry in the Laboratory*, D. van Nostrand Co., New York, 135 (1979).
- 110.- W.H. Guendel, *Z. Naturforsch.*, B: *Anorg. Chem.*, *Org. Chem.*, 35 B(4), 490 (1980); C.A. 93: 150146m (1980).

